

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD (LYON 1)

U.E.R. Médecine "Lyon-Nord"

— —
Année 1977 - N° 294
— —

**TRAITEMENT CURATIF DU TÉTANOS
PAR LA SÉROTHÉRAPIE HOMOLOGUE
INTRA-RACHIDIENNE**

THÈSE

présentée à

L'Université Claude Bernard - Lyon 1
et soutenue publiquement le 28 Juin 1977
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
par

CLOT Françoise épouse JOLIVET

née le 25 Janvier 1948 à Montelieu (26)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD (LYON 1)

U.E.R. Médecine "Lyon-Nord"

— —
Année 1977 - N° 294
— —

**TRAITEMENT CURATIF DU TÉTANOS
PAR LA SÉROTHÉRAPIE HOMOLOGUE
INTRA-RACHIDIENNE**



THÈSE

présentée à

L'Université Claude Bernard - Lyon 1

et soutenue publiquement le 28 Juin 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

CLOT Françoise épouse JOLIVET

née le 25 Janvier 1948 à Montelieu (26)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD (LYON I)
U.E.R. Médecine Lyon-Nord

Année 1977 - N° 284

TRAITEMENT CURATIF DU TÉTANOS
PAR LA BÉROTHERAPIE HOMOLOGUE
INTRA-RACHIDIENNE



THÈSE

présentée à

L'Université Claude Bernard - Lyon I
et soutenue publiquement le 28 Juin 1977
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

CLOT François épouse JOLIVET

née le 25 Janvier 1949 à Lorient (56)

Université CLAUDE BERNARD - Lyon 1

Président de l'Université : Professeur D. GERMAIN

Premier Vice-Président : Professeur E. ELBAZ

Deuxième Vice-Président : Monsieur B. ROUSSET, Chercheur

Troisième Vice-Président : Monsieur A. LOPEZ , Etudiant

- o -

Secrétaire Général de l'Université : Monsieur J. RAMBAUD

- o -

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE (U.E.R.)

Médecine Grange-Blanche : Directeur : Docteur SALLE (M.C.A.)

Alexis-Carrel : Directeur : Professeur MORNEX

Sud-Ouest : Directeur : Professeur NORMAND

Lyon-Nord : Directeur : Docteur NEIDHARDT (M.C.A.)

Biologie Humaine : Directeur : Professeur REVILLARD J.P.

Technique de Réadaptation : Directeur : Docteur MORGON (M.C.A.)

Sciences Pharmaceutiques : Directeur : Professeur C. BIZOLON

Sciences Odontologiques : Directeur : Professeur R. VINCENT

Institut Régional d'Education Physique et Sportive :

Président du Conseil de l'U.E.R. : Professeur R. GUILLET

Directeur : M. MILLON A.

Mathématiques : Directeur : Professeur E. COMBET

Physique : Directeur : Professeur J. DELMAU

Chimie et Biochimie : Directeur : Professeur J. HUET

Sciences de la nature : Directeur : Professeur R. GINET

Sciences Physiologiques : Directeur : Professeur WORDE J.F.

I.U. de Technologie n° 1 : Directeur : Professeur POUYET B.

I.U. de Technologie n° 2 : Directeur : M. GALLET J.

Observatoire : Directeur : M. MONNET Guy

Physique Nucléaire : Directeur : Professeur GUSAKON

Mécanique : Directeur : Mlle COMTE BELLOT G.

A la mémoire du Docteur

J. F. BOLOT qui nous avait

confié ce travail.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur BERTOYE

Assesseurs : Monsieur le Professeur GARIN

Monsieur le Docteur BANSILLON (M.C.A.)

Monsieur le Docteur BERTRAND (M.C.A.)

Nous remercions les membres du jury
d'avoir accepté de nous juger.

Nous remercions le docteur D. ROBERT,
qui nous a aidé tout au long de la
réalisation de ce travail.

- P L A N -

<u>INTRODUCTION</u>	1
---------------------	---

<u>CHAPITRE I : JUSTIFICATION DES ESSAIS THERAPEUTIQUES</u>	7
---	---

I La fréquence du tétanos

II Les grandes étapes thérapeutiques

A) Le traitement symptomatique

- 1 le traitement local
- 2 les médicaments
- 3 le nursing
- 4 la réanimation respiratoire

B) La sérothérapie classique

C) La sérothérapie intra-rachidienne

- 1 les bases physiopathologiques
- 2 historique de la sérothérapie intra-rachidienne
- 3 les études sur l'antitoxine et les gammablobulines marquées
- 4 la resurgence de la sérothérapie intra-rachidienne à Lyon.

<u>CHAPITRE II : MALADES ET METHODES</u>	23
--	----

I les protocoles expérimentaux

A) protocole N° 1 : comparaison de la sérothérapie intra-musculaire, à la sérothérapie intra-rachidienne

- . 1 la randomisation
- . 2 le traitement spécifique
- . 3 thérapeutiques associées
- . 4 les centres participant à l'essai
- . 5 les malades participant à l'essai

B) protocole N° 2 : comparaison de la sérothérapie intra-rachidienne administrée à deux doses différentes

- . 1 la randomisation
- . 2 le traitement spécifique
- . 3 la thérapeutique associée
- . 4 les centres intéressés.

II le recueil des données analysées.

CHAPITRE III : RESULTATS

37

I Protocole N° 1

A) résultats du centre de DAKAR

- .1 vérification de la randomisation
- .2 résultats
- .3 efficacité du traitement sur des critères cliniques simples
- .4 étude de la mortalité en fonction de divers paramètres cliniques

B) résultats des centres français

- .1 vérification de la randomisation
- .2 résultats :
 - . efficacité du traitement sur des critères cliniques simples
 - . étude de la mortalité en fonction de divers paramètres cliniques

II Protocole N° 2

A) résultats du centre de DAKAR

- . 1 vérification de la randomisation
- . 2 résultats

B) résultats des centres français

- . 1 vérification de la randomisation
- . 2 résultats

CHAPITRE IV : COMMENTAIRES

69

I critique de la méthodologie

II tolérance de la thérapeutique

III Conclusion des essais

A) les résultats

B) pourquoi ces résultats

C) propositions thérapeutiques

CONCLUSION

86

BIBLIOGRAPHIE

91

INTRODUCTION

Le mot tétanos vient du grec, ce qui laisse supposer qu'il est connu depuis la plus haute antiquité. Il a été décrit par HIPPOCRATE, il y a 24 siècles.

Bien que les premières découvertes sur le tétanos soient anciennes : découverte du bacille de NICOLAÏER en 1889, découverte de la sérothérapie hétérologue par ROUX et VAILLARD en 1893, découverte de la vaccination en 1923 par RAMON, le tétanos reste une maladie actuelle. D'après un rapport récent de l'OMS, il tue certainement un million de personnes par an, et tout particulièrement dans les pays en voie de développement où il atteint les nouveau-nés et la population jeune.

En Inde, par exemple, on en a recensé 80.000 cas entre 1962 et 1964 avec une mortalité de 21.000 personnes.

Il reste une des dix principales causes de mort dans de nombreux pays.

TABLEAU 1

Mortalité due au tétanos néonatal
pour 100.000 naissances en 1960

(4e Conférence Internationale sur le tétanos - Dakar 1975)

Pays	Mortalité pour 100.000 naissances
<u>1. AFRIQUE</u>	
Côte d'Ivoire	106,9
Kenya	146
Sénégal	80
<u>2. AMERIQUE</u>	
Canada	0,2
U.S.A.	1,6
Pérou	257,2
<u>3. ASIE</u>	
Inde	1.875
Iran	191,5
Hong-Kong	24,9
<u>4. EUROPE</u>	
Tchécoslovaquie	1,8
Danemark	9,2
Finlande	0
France	1,5
Suède	0,1
Yougoslavie	101,4

TABLEAU 2

Mortalité due au tétanos traumatique
pour 100.000 habitants en 1960

(4e Conférence Internationale sur le tétanos - Dakar 1975)

Pays	Mortalité pour 100.000 habitants
1. <u>AFRIQUE</u>	6
2. <u>AMERIQUE</u>	
Canada	0,1
U.S.A.	0,1
Pérou	8,3
3. <u>ASIE</u>	
Hong-Kong	3
Philippines	10
4. <u>EUROPE</u>	
Tchécoslovaquie	0,47
Danemark	0,3
Finlande	0,1
France	0,65
Suède	0,1
Yougoslavie	0,79

Dans les pays développés (Europe, Etats-Unis), il atteint surtout les sujets âgés (plus de 50 ans) et il est en voie de régression grâce à la vaccination.

Cependant, on en recensait encore 400 cas mortels environ par an, il y a une dizaine d'années.

La mortalité du tétanos reste très haute jusqu'à la fin du 19e siècle.

TABLEAU 3

Mortalité du tétanos
chez les anciens auteurs

Auteurs		Mortalité
HEURTELoup	1793	100 %
LARREY	1812	82 %
LAWRIE (Angleterre)		70 %
RICHIER (USA - 1877)		86 %
ARMEE ALLEMANDE	1870	90 %

grâce aux progrès thérapeutiques, elle tombe à 50, 70 % au début du 20e siècle. Mais si elle reste très variable selon les pays et les auteurs, elle n'a pu être abaissée au-dessous de 20 %.

TABLEAU 4

Mortalité du tétanos
chez les différents auteurs

Auteurs	Mortalité
ACHARD, ALQUIER et coll. (Angers) de 1960 à 1969	67 %
AFOUJA et coll. sur 580 cas de 1967 à 1970	30,2 %
BERTOYE, BOLOT et coll. (Lyon) de 1961 à 1972 en 1973	57,4 % 34 %
CHATELAIN et coll. (Dijon) sur 60 cas de 1955 à 1960	56 %
COLE et coll. sur 40 cas en 1938	47,5 %
CORNIL et coll. (Bruxelles) sur 51 cas de 1964 à 1966 de 1967 à 1974	47,1 % 11,8 %
DIETRICH et coll. (USA) sur 15 cas de 1921 à 1932 sur 13 cas de 1933 à 1938	80 % 8 %
ERICKSONN et coll. de 1950 à 1960	32 %
GREENFIELD et coll. (USA) de 1950 à 1960	21 %
HAID et coll. (Autriche) sur 111 cas de 1956 à 1974	25 %
JANUSZKIEWICZ et coll. (Pologne) sur 196 cas de 1953 à 1960 de 1961 à 1965	32,5 % 30,7 %
LABEGORRE et coll. (Dahomey) sur 353 cas de 1964 à 1969	54,1 %
NOURMOND et coll. (Iran) sur 42 cas de 1961 à 1970	40 %
PATEL et coll. (Inde) sur 1.398 cas de 1952 à 1955 sur 8.617 cas de 1954 à 1968	46,6 % (téta- nos néo- natal 86,2 %
POCIDALO, VIC-DUPONT et coll. (Paris) sur 150 cas de 1963 à 1964 sur 120 cas de 1971 à 1974	33 % 33 %
SURI et coll. (Dehli) sur 581 cas de 1963 à 1965	56 % (tétanos néo-natal 90 %
VAISHNAVA et coll. (Inde) sur 2200 cas de 1951 à 1963	35,4 % (tétanos néo- natal 79,5 %
VAKIL et coll. (Inde) sur 5.001 cas de 1951 à 1964	30 % (tétanos néo-natal 80,3 %
VIC-DUPONT et coll. (Paris) sur 500 cas de 1954 à 1962	36 %

Le tétanos reste donc un problème socio-économique mondial. En effet, le traitement de la maladie coûte cher.

Dans les pays en voie de développement, le coût du traitement d'un malade est de 100 à 200 dollars. Compte tenu de l'incidence du tétanos dans ces pays, on dépense près de 100 000 dollars par an pour une population de 100.000 habitants.

Dans les pays riches (Europe, Etats-Unis) le coût du traitement d'un malade est de 10 000 à 20 000 dollars, mais l'incidence du tétanos y est 100 fois plus faible.

Quel que soit le niveau de vie, le coût de la maladie est donc le même dans tous les pays. Son éradication totale est peu probable dans un avenir proche. En effet, pour protéger un pays comme l'Inde, il faudrait produire à peu près 50 millions de doses de sérum antitétanique par an ou faire une vaccination de masse. Celle-ci n'a pu encore être réalisée, en raison de la difficulté de mise en oeuvre d'une part, et de la dépense élevée qu'elle représente et à laquelle de nombreux pays "pauvres" ne peuvent faire face.

En attendant que des mesures de prophylaxie efficaces ne soient mises en oeuvre partout, il semblait logique de rechercher une thérapeutique efficace pour traiter le tétanos. La sérothérapie intra-rachidienne qui avait été abandonnée a été remise en oeuvre, et afin de prouver son efficacité, on a décidé de faire un essai thérapeutique randomisé en double aveugle.

Les résultats de cet essai font l'objet de ce travail.

I - JUSTIFICATION DES ESSAIS THÉRAPEUTIQUES

I. LA FREQUENCE DU TETANOS

Elle a certes diminué depuis l'existence de la prophylaxie et de la vaccination. Mais bien que cette vaccination existe depuis 1923, qu'elle soit obligatoire dans l'armée depuis 1936, et pour tous les enfants de 18 mois depuis 1940, toute la population n'est pas protégée.

On a vu que le tétanos tue environ un million de personnes par an dans le monde et qu'il est particulièrement fréquent dans les pays "pauvres". En France, entre 1958 et 1968, la mortalité était de 400 à 500 malades par an, soit 1,1 pour 100.000 habitants.

En 1970, on en a recensé 308 cas.

En 1975, on en a recensé 317 cas.

La mortalité du tétanos reste de 0,4 pour 100.000 habitants, ce qui place la France au 2e rang dans les pays européens, après le Portugal (1,3 pour 100.000 habitants) et avant l'Italie (0,3 pour 100.000 habitants).

A la Clinique des maladies infectieuses de la Croix-Rousse, le nombre de cas annuels n'a pas varié de façon très importante au cours des dernières années :

1960	:	29 cas
1961	:	35 cas
1962	:	39 cas
1963	:	38 cas
1964	:	39 cas
1969	:	34 cas

1970	:	36 cas
1971	:	48 cas
1972	:	51 cas
1973	:	50 cas
1974	:	42 cas
1975	:	26 cas
1976	:	33 cas

Il était donc intéressant de s'inquiéter du traitement curatif du tétanos.

II. LES GRANDES ETAPES THERAPEUTIQUES

Dès 1570, Guy de CHAULIAC avait inventé un "ouvre-bouche" pour tenter de nourrir les tétaniques.

Il n'existait cependant aucune thérapeutique spécifique et HEURTELOUP, en 1793, signale qu'il entraîne la mort dans 100 % des cas.

Les premiers cas de guérison ont été rapportés par le Baron LARREY dans ses mémoires de chirurgie militaire.

A. Le traitement symptomatique

a) le traitement local :

LARREY préconisait des amputations, cautérisations profondes, éradiction plus ou moins large du foyer. Ensuite, on s'est orienté vers un simple parage des plaies, avec extraction des corps étrangers.

b) les médicaments :

- l'opium à forte dose a été utilisé jusqu'à la fin du 19e siècle, ainsi que différents sudorifiques et purgatifs ;

- les sédatifs, les barbituriques, les antispasmodiques, les relaxants musculaires ont tour à tour été utilisés et associés ;
- les ganglioplégiques ont été proposés par LABORIT sous forme de cocktails lytiques ;
- les anesthésiques généraux : éther, chloroforme, chloral protoxyde d'azote, viadril ont de même été utilisés ;
- les curares furent introduits dans la thérapeutique du tétanos par VELLA en 1859 avec succès, puis repris par LASSEN en 1954, avec la ventilation assistée, suivi en France par MOLLARET ;
- les antibiotiques ont suscité de grands espoirs : la Penicilline arrête la croissance et la multiplication du bacille de NICOLAÏER, mais elle est sans action sur la toxine elle-même.

c) le nursing :

L'isolement et le silence sont de règle. VERNEUIL les enveloppait de coton de la tête aux pieds !! CHALIER, à Lyon, fait réaliser des chambres insonorisées.

L'alimentation était au début réalisée en interposant un coin de bois entre les mâchoires, puis par mise en place d'une sonde nasale ou buccale, après arrachement d'une ou plusieurs dents !!

Actuellement, l'alimentation parentérale et entérale sont largement utilisées pour un apport calorique et hydro-électrolytique correct.

d) la réanimation respiratoire :

Déjà, en 1837, CURLING proposait la trachéotomie. Elle fut réalisée pour la première fois par HUMPHREY en 1856, puis tomba dans l'oubli jusqu'en 1943.

Elle est ensuite largement utilisée, ainsi que l'intubation naso-trachéale, associée ou non à la ventilation assistée,

selon la nécessité et les possibilités.

MOLLARET, en 1955, associe la ventilation assistée à la curarisation à dose importante.

B. La sérothérapie classique

En 1892; ROUX et VAILLARD découvrent le serum antitétanique. On le prépare par immunisation de chevaux.

Il est employé alors dans le traitement curatif du tétanos, à des doses variant de 150 à 1 million d'unités.

Certains, comme PATEL à Bombay, trouvent qu'il réduit la mortalité quand on l'emploie aux doses de 5.000 à 60.000 unités (étude sur 8.697 cas). La mortalité est de 36 à 38 % chez les malades qui reçoivent du serum, contre 46,5 % chez ceux qui n'en reçoivent pas.

D'autres, ERIKSONN en particulier, pensent que le traitement spécifique importe peu et qu'il faut donner une large part au traitement symptomatique par les méthodes de réanimation moderne. La mortalité est de 33 % dans sa série de 46 cas traités de 1955 à 1960.

La sérothérapie hétérologue a été condamnée il y a quelques années (GAUTHIER et coll., VAISHNAVA, MOLLARET et coll.) en raison du risque d'accident anaphylactique.

Avec l'apparition sur le marché de gammaglobulines antitétaniques d'origine humaine, les essais ont été repris. En particulier, on peut citer celui de VIC-DUPONT et coll. qui ont fait une étude en double aveugle de veinoglobulines (5.000 UI par flacon), sur 114 cas de tétanos. Ils concluent à leur inefficacité,

en particulier :

- pas d'incidence sur la mortalité,
- pas de modification de la durée de la maladie,
- pas de modification de la gravité du tableau clinique.

La sérothérapie a de même été administrée par des voies très différentes :

- sous-cutanée : utilisée pour la première fois par KITASATO
- intra-veineuse
- intra-musculaire
- intra-carotidienne
- para-nerveuse : en 1897 par MARIE.

C. La sérothérapie intra-rachidienne

1. Les bases physiopathologiques

a) Localisation et mode de propagation de la toxine tétanique :

Depuis longtemps, le mode de propagation de la toxine tétanique a été sujet à controverse. La théorie vasculaire, lymphatique, nerveuse, ont tour à tour été proposées.

La diffusion et la localisation de la toxine tétanique ont été étudiées récemment par FEDINEC grâce à des méthodes immuno-histochimiques, par WELLHÖNER qui utilise une toxine marquée à l'iode radio-actif, par ERIKSONN qui utilise une toxine tritiée.

Ces études ont démontré l'existence d'un transport nerveux de la toxine. En effet, on la retrouve principalement dans le périnèvre et l'épinèvre, et à dose faible dans l'endonèvre et

l'axone (FEDINEC 1967, 1972). Ce serait seulement par les axones que la toxine cheminerait jusqu'au système nerveux central.

La toxine pénètre par la racine antérieure, elle se localise à la corne antérieure de la moëlle, puis la progression se fait par les neurones intermédiaires entre les différents étages de l'axe cérébro-spinal. CURTIS a démontré par des études sur culture de cellules de Purkinje que la toxine est transportée à la vitesse de 0,5 à 1 mm/heure.

b) Lieu d'action de la toxine tétanique :

En 1957, BROOKS, CURTIS et John ECCLES ont montré que la toxine supprime l'innhibition des motoneurones en agissant au niveau des synapses innhitrices à l'étage post-synaptique .

- Elle supprime tout d'abord l'action du circuit de RENSHAW, ce qui aboutit à une exagération du réflexe myotatique.

- Mais elle agit aussi sur les synapses innhitrices des neurones intersegmentaires de la moëlle. Le résultat est une exagération des réflexes polysynaptiques avec augmentation de la réponse des muscles agonistes et diminution de l'innhibition des antagonistes. Lorsque toutes les innhibitions sont levées, la moindre excitation provoque une réaction explosive, propagée à tous les neurones moteurs de la moëlle : c'est la paroxysme.

Elle agit donc :

- au niveau du système nerveux central où elle perturbe la libération du médiateur chimique,
- au niveau périphérique, à la jonction neuromusculaire, où elle se fixe sur la membrane pré-synaptique.

c) Mode d'action de la toxine tétanique :

- CURTIS a montré qu'elle réduit la sortie de glycocolle et modifie celle des Gaba, à la fois dans la moëlle et dans les structures supra-médullaires, ces deux substances représentant certainement les médiateurs chimiques des synapses innhbitrices.

- A la jonction neuro-musculaire, elle perturbe le métabolisme de l'Acétylcholine et produit par exemple une paralysie flasque du muscle pupillaire du lapin. La toxine agit à ce niveau comme un anticholinestérasique (LEONARDI, 1973).

- VAN HEYNINGEN a montré que la toxine se fixe aux quatre principaux gangliosides, et principalement à ceux qui possèdent deux résidus N ACETYL NEURAMINIQUE. La fixation dépend du rapport gangliosides/cérébrosides. Les complexes contenant 25 % de gangliosides la fixent 200 fois plus que ceux qui en contiennent 5 ou 50 %. Ainsi, la souris est protégée des effets toxiques par l'injection massive de gangliosides (MELLANBY).

- KRYSANOVSKI a montré que le tétanos était une maladie polysystémique avec atteinte :

- . du système nerveux central avec phénomène de desinnhibition ;
- . du système nerveux autonome avec existence d'une hyperactivité sympathique ;
- . du système endocrinien avec activation puis diminution des sécrétions hypothalamo-hypophysaires ;
- . une atteinte pulmonaire avec troubles circulatoires locaux, microatéléctasies, et baisse de la "résistance" du tissu pulmonaire ;
- . atteinte cardio-vasculaire avec innhibition de l'activité de la succinyldehydrogénase , de la lacticodeshydrogénase, une baisse des glucocorticoïdes et des catécholamines dans le myocarde des tétaniques, ceci avant l'apparition des premiers symptômes de la maladie. A ce niveau, existent des troubles microcirculatoires, des thrombi vasculaires.

- atteinte rénale fréquente, avec augmentation de la réabsorption de l'eau, trouble de la natriurèse ;
- atteinte digestive avec trouble de l'absorption du glucose, modification de l'activité motrice du tube digestif ;
- atteinte métabolique avec augmentation du métabolisme de base par hyperactivité sympathique.

Toutes ces modifications ont été observées au cours de l'incubation et seraient à rattacher à une action propre de la toxine tétanique, et non à la conséquence des crises paroxystiques. Ce serait un argument de plus dans la recherche d'un traitement pathogénique de la maladie.

d) Etudes sur la toxine tétanique :

- KRYSANOVSKI, en 1972, a distingué trois sites fonctionnels sur la toxine :
 - un site antigénique responsable de la liaison de la toxine avec l'anticorps spécifique ;
 - un site toxophorique responsable de la toxicité ;
 - un site permettant la liaison de la toxine avec le récepteur sur la cellule nerveuse.

La toxine tétanique renfermerait plusieurs composants :

- la tétañospasmine de constante de sédimentation 7 S qui a une action centrale ;
- un principe non spasmodogène appelé NPS (non spasmodogénic principle) qui a été isolé et purifié par TOMISA et FEIGEN en 1959 et qui aurait une action spécifique périphérique, augmentant la fréquence des micropotentiels au niveau des plaques terminales. Sa constante de sédimentation est de 2,2 S et elle n'est pas adsorbée par le complexe cérébrosides gangliosides ;

- la tétanolysine isolée par HARDEGREE en 1965, de constante de sédimentation 3,2 S. Elle serait responsable d'OAP, de modifications électrocardiographiques, d'hémolyse intra-vasculaire, qui ont été reproduites par son injection à l'animal.

La toxine se fixe donc sur le tissu nerveux. Expérimentalement, la neutralisation par l'antitoxine n'a pu être démontrée que sur la toxine libre, ou lorsque l'antitoxine atteint les sites récepteurs avant que la toxine n'ait induit son action toxophorique.

Il ressort de ces études que le traitement, pour être efficace, doit atteindre la toxine au lieu même de son action, c'est-à-dire dans le tissu nerveux, et ceci avant sa fixation, si possible, puisqu'on n'a pu prouver encore que la toxine, une fois fixée aux récepteurs, puisse être déplacée.

2. Historique de la sérothérapie intra-rachidienne

- La sérothérapie intra-rachidienne est fort ancienne (1898) et son utilisation découle des travaux de ROUX et BORREL. Ils ont injecté à des lapins, par voie sous-cutanée, une dose d'antitoxine. 48 heures plus tard, ils injectent par voie sous-cutanée, intra-musculaire ou intra-veineuse une dose mortelle de toxine tétanique et les lapins ne font pas de tétanos. Ce qui tend à prouver que l'antitoxine présente dans leur organisme a neutralisé la toxine.

Par contre, si la toxine est injectée dans le cerveau, elle provoque un tétanos cérébral.

ROUX et BORREL concluent que pour être efficace, l'antitoxine doit atteindre les différents organes, mais aussi les centres nerveux. Et pour le prouver, ils font une contre-expérience :

si l'on injecte à des cobayes de la toxine tétanique associée à de l'antitoxine, par voie cérébrale, ils ne font pas de tétanos.

En 1893 déjà, ROUX et BORREL affirment : "IL NE SUFFIT PAS DE DONNER DE L'ANTITOXINE ; IL FAUT LA METTRE AU BON ENDROIT".

La première application clinique est réalisée par ROUX et PICARD en 1898.

- SHERRINGTON, en 1917, fait une étude des différentes voies d'administration de l'antitoxine chez le singe. Il inocule à des singes de la toxine, à la dose de 2 mg/kg (soit la dose létale multipliée par 8), par voie intra-musculaire. Après l'apparition des premiers symptômes, il injecte une dose unique d'antitoxine (de 47 heures à 78 heures après l'injection de toxine) à la dose de 2.000 unités/kg

- . par voie sous-cutanée
- . par voie intra-musculaire
- . par voie intra-veineuse
- . par voie lombaire
- . par voie sous-occipitale
- . les animaux témoins qui ne reçoivent pas d'antitoxine meurent tous
- . sur 25 qui la reçoivent en sous-cutanée : 2 guérisons
- . sur 20 qui la reçoivent en intra-veineux : 7 guérisons
- . sur 25 qui la reçoivent par voie lombaire : 14 guérisons
- . sur 20 qui la reçoivent par voie sous-occipitale : 13 guérisons.

SHERRINGTON conclut à la supériorité de la voie sous arachnoïdienne.

- La sérothérapie intra-rachidienne connut ensuite une fortune diverse. De 1898 à 1940, on en retrouve 300 cas environ dans la littérature.

- Mais les échecs et les accidents la font tomber en désuétude vers 1930, après les travaux de DIETRICH en particulier, qui décrit la méningite sérique et des accidents mortels d'oedème médullaire. SPAETH aboutit aux mêmes résultats et conclut à la nécessité d'abandonner la voie intra-thécale jusqu'à ce qu'une nouvelle préparation d'antitoxine, sans effets secondaires, soit trouvée.

- Un nouvel essor de la sérothérapie intra-rachidienne a été donné à la suite des travaux d'ILDIRIM, en 1969, chez le chien. Ils sont utilisés dans une méthode en double aveugle, reçoivent 5 DL 50 de toxine tétanique, et sont divisés en 4 groupes :

- . le groupe témoin de 5 animaux reçoit, par voie sous-cutanée, intra-musculaire, intra-veineuse, du sérum physiologique. La mortalité est de 100 %.
- . le second groupe de 6 animaux reçoit de la prednisolone seule par voie intra-thécale et du sérum antitétanique, par voie intra-veineuse et intra-musculaire. Il y a 5 décès sur 6, soit une mortalité de 86 %.
- . le troisième groupe de 14 animaux reçoit 11.500 unités de sérum antitétanique par voie intra-thécale, intra-musculaire et intra-veineuse. Il y a 6 décès sur 14, soit une mortalité de 43 %.
- . le quatrième groupe de 14 animaux reçoit 11.500 unités de sérum antitétanique intra-thécale, plus 25 mg de Prednisolone. Il y a 1 décès sur 14, soit une mortalité de 7,1 %.

La différence entre le groupe 4 et les autres est significative.

- En 1970, ILDIRIM utilise ce mode de traitement dans 28 cas de tétanos néo-natal et 3 enfants. Les nouveaux-nés avaient en moyenne 8,5 jours d'âge, un poids moyen de 3,047 kg et 25 % étaient des filles. L'incubation était inférieure à 7 jours dans 50 % des cas.

Les dix premiers ont reçu 5.000 unités de sérum antitétanique + 25 mg de Prednisolone en intra-thécal, 10.000 unités en intramusculaire, 5.000 unités en intra-veineux et 5.000 unités en infiltration péri-ombilicale, soit 25.000 unités en une seule fois.

Les 18 autres ont reçu 2.500 unités + 12,5 mg de Prednisolone en intra-thécal, 2.500 unités en intra-veineux, 5.000 unités en intramusculaire et 2.500 unités en infiltration péri-ombilicale, soit 12.500 unités en une seule fois.

3 enfants de 11 mois, 4 et 5 ans ont reçu une double dose de sérum antitétanique et de Prednisolone en intra-thécal.

Le résultat :

25 des 28 cas néo-nataux ont guéri, ce qui correspond à une mortalité de 10,7 % contre 80 % avant le traitement intrathécal.

Les 3 enfants ont survécu.

Dans un groupe témoin ayant reçu du sérum seulement par voie intramusculaire, intra-veineuse et péri-ombilicale, il y a eu 9 morts sur 10.

- En 1971, KRYSANOVSKI expérimente l'introduction intracisternale d'antitoxine sur des rats blancs, dans le tétanos expérimental. La toxine tétanique est introduite par deux voies : intramusculaire et intra-veineuse. Le sérum antitétanique est introduit par voie intramusculaire, intra-veineuse, sous-occipitale à la dose de 100 unités (soit 350 unités/kg).

Il conclut que l'introduction intracisternale d'antitoxine est efficace surtout quand on la fait pendant la période d'incubation du tétanos ascendant. Elle empêche la survenue d'un tétanos généralisé et même localisé.

Chez d'autres animaux, elle prolonge la survie et diminue la gravité de la maladie.

3. Etudes sur l'antitoxine tétanique et les gammaglobulines marquées

- Elles ont montré que les gammaglobulines marquées injectées par voie générale pénètrent lentement dans le liquide céphalo-rachidien, l'équilibre étant atteint en 100 heures environ (FRICK, SHEID, SEIDEL).

- BINDER a montré que lorsqu'on injecte de fortes doses d'antitoxine par voie générale, une faible portion se retrouve dans le SCR.

- TOURTELOTTE a montré que le taux sanguin d'Ig G reste 300 fois supérieur au taux intra-rachidien.

Donc, l'antitoxine injectée par voie générale est efficace sur la toxine circulante, mais son efficacité au niveau du tissu nerveux reste problématique.

4. Le nouvel essor de la sérothérapie intra-rachidienne

Il a été donné par l'apparition sur le marché d'immunoglobulines antitétaniques, d'origine humaine.

- Un travail visant à suivre le devenir de l'antitoxine après son administration a été entrepris à la Clinique des maladies infectieuses de la Croix-Rousse (Thèse CHARMEAU, 1975).

L'injection intra-thécale d'antitoxine a été faite par voie sous-occipitale, en retirant un volume de LCR identique au volume de l'injection (soit 10 ml contenant 1.000 unités d'antitoxine) ; 500 unités sont injectées en intra-veineux, 1.000 unités en intra-musculaire.

A cette sérothérapie, on adjoint chez certains malades des immunoglobulines tétaniques marquées à l'iode radio-actif

- . par voie sous-occipitale chez 5 sujets
- . par voie intra-veineuse chez 1 sujet

- . par voie intra-musculaire chez 1 sujet
- . par double voie, intra-veineuse et sous-occipitale chez 2 sujets.

- Les résultats :

. lorsqu'on injecte les immunoglobulines en intra-musculaire, on ne retrouve pas de radio-activité au niveau du LCR. Elles n'atteignent pas ce secteur. La proportion retrouvée dans le sérum est faible. 21 % sont retrouvés dans les urines au cours des 24 premières heures.

. lorsqu'on injecte les immunoglobulines par voie intra-veineuse, on les retrouve dans le LCR à un taux faible et maximum à la 24^e heure. Le rapport entre radio-activité plasmatique et radio-activité du sérum est de 1/160°.

. lorsqu'on injecte les immunoglobulines par voie intra-rachidienne, on ne retrouve pas la totalité de la radio-activité injectée, en faisant la somme des divers prélèvements. Où se fixe cette antitoxine ? Des prélèvements médullaires post-mortem d'un sujet atteint de tétanos ont montré que l'on retrouve une radio-activité au niveau des méninges.

De cette étude il ressort que les immunoglobulines injectées par voie générale n'atteignent pas ou peu le LCR et que seule l'injection intra-rachidienne semble capable d'amener l'antitoxine au lieu d'action de la toxine.

- Parallèlement à ce travail théorique, ont été comparés deux groupes de malades :

- . 75 malades ont reçu le traitement classique ;
- . 50 malades ont reçu 250 unités de tétaglobulines par voie sous-occipitale, associées à 25 mg d'hydrocortisone.

Le résultat dans le groupe traité par la sérothérapie intra-rachidienne a été :

- . une diminution de la quantité de sédatifs administrés ;
- . une diminution de leur durée d'administration ;
- . une diminution de la durée moyenne d'hospitalisation (41,8 jours sans sérothérapie, et 29,3 jours avec la sérothérapie intra-rachidienne).

. la mortalité globale est passée de 57,3 % sans sérothérapie à 34 % . La sérothérapie ne semblait favorable que jusqu'à l'âge de 60 ans. Au-delà, les taux de mortalité étaient comparables (45,1 % et 46,5 %). Au-dessus de 70 ans, la mortalité augmentait avec la sérothérapie intra-rachidienne; ce premier essai de sérothérapie intra-rachidienne en 1970 a eu le mérite de montrer l'innocuité de la méthode et de faire pressentir son efficacité.

Pour étayer les arguments en faveur de la sérothérapie intra-rachidienne, une étude prospective, en double-aveugle, a été décidée, réalisée simultanément dans cinq centres :

- Bordeaux
- Clermont-Ferrand
- Dakar
- Lyon
- Nancy

II - MALADES & MÉTHODES

I. LES PROTOCOLES EXPERIMENTAUX

A. Protocole n° 1 : Comparaison de la sérothérapie intrarachidienne à la sérothérapie intra-musculaire

1. La randomisation :

Pour obtenir une randomisation, on a choisi l'ordre chronologique d'admission à l'hôpital.

2. Le traitement spécifique :

a) les gammaglobulines utilisées sont des gammaglobulines hyperimmunes d'origine humaine (Tétaglobulines préparées par l'Institut Mérieux).

• Mode de préparation : les immunoglobulines d'origine humaine sont préparées par une immunisation de sujets volontaires :

- soit par injection d'anatoxine avec répétition des rappels chez ceux qui ont déjà été vaccinés ;
- soit par un cycle de revaccination complet chez ceux qui ne le sont pas.

Tous les sérums ayant un titre de 6 à 8 UI/ml sont retenus.

Le recueil de plasma se fait par plasmaphérèse sur sac plastique, selon la technique de FENWALL.

Le plasma est ensuite fractionné selon la technique de COHN.

Les gammaglobulines ainsi préparées appartiennent au groupe de Ig G de poids moléculaire 150.000.

- La composition des gammaglobulines : elles comportent deux fractions :
 - les gammaglobulines spécifiques de la toxine tétanique ;
 - les gammaglobulines non spécifiques, de l'immunité naturelle.
- Les lots utilisés contiennent 270 mg de gammaglobulines par seringue.

- Le volume : chaque seringue renferme 2 ml de tétaglobulines contenant 250 UI d'antitoxine tétanique.
- L'osmolarité est de 265 milliosmoles.
- Un agent stabilisant y est adjoint : le Merthiolate à la dose de 0,2 mg.
- Le stockage se fait à + 4°C.

b) Le placebo consistait en des gammaglobulines standard contenant une très faible activité antitétanique, estimée à 2 UI par ml.

Les deux produits, tétaglobulines et placebo, étaient conditionnés de façon indiscernable et répartis en deux lots : le lot I et le lot II.

Le double aveugle a été maintenu jusqu'à la fin de l'exploitation statistique.

Pour obtenir une randomisation, on a choisi l'ordre chronologique d'admission à l'hôpital. Les sujets dont le numéro d'entrée était impair ont reçu :

- le lot I par voie intra-rachidienne,
- le lot II par voie intra-musculaire.

Les sujets dont le numéro d'entrée à l'hôpital était pair ont reçu :

- le lot I par voie intra-musculaire,
- le lot II par voie intra-rachidienne.

c) La posologie avait été définie comme suit :

- par voie intra-rachidienne :

de 0 à 1 an : 1 ampoule, soit 250 UI
de 1 à 6 ans : 2 ampoules, soit 500 UI
de 6 à 12 ans : 3 ampoules, soit 750 UI
supérieur à 12 ans : 4 ampoules, soit 1.000 UI.

- par voie intra-musculaire :

de 0 à 1 an : 2 ampoules, soit 500 UI
de 1 à 6 ans : 3 ampoules, soit 750 UI
de 6 à 12 ans : 4 ampoules, soit 1.000 UI
supérieur à 12 ans : 6 ampoules, soit 1.500 UI.

d) Les voies d'introduction :

Tous les malades recevaient une injection intra-musculaire de lot I ou de lot II à la posologie définie ci-dessus.

L'injection intra-rachidienne se faisait par voie sous-occipitale le plus souvent, à Clermont-Ferrand, Dakar, Lyon, Nancy. A Bordeaux, les tétaglobulines ont été injectées par ponction lombaire, sauf dans deux cas.

A Lyon, la sérothérapie intra-rachidienne se déroulait selon les modalités suivantes :

- respirateur prêt à fonctionner

- chariot d'intubation prêt, avec :

- . une sonde d'intubation prête
- . une sonde d'aspiration trachéale
- . un laryngoscope monté
- . une pince de Magyll
- . deux seringues contenant 10 mg de Diazepam et 100 mg de Celocurine.

- après avoir mis le malade en décubitus latéral, tête fléchie, on pratique un rasage de la région occipitale, un lavage au savon,

éther, merfène. Puis on pratique une ponction sous-occipitale avec des précautions d'asepsie rigoureuses (gants, masque, champ stérile). Un volume de LCR identique au volume injecté est retiré (environ 10 ml).

Les seringues de lot I et de lot II ont été sorties du réfrigérateur deux heures avant l'injection, de façon à être à la température ambiante. L'injection intra-thécale a été faite le plus souvent après administration de sédatifs (chlorazepate dipotassique).

3. Le traitement associé commun aux 5 Centres :

Il consistait :

- en un parage de la porte d'entrée si nécessaire ;
- une antibiothérapie à la Pénicilline G (10 millions par jour pour un adulte) ;
- l'assistance respiratoire consistait en une trachéotomie seule à Dakar, en une trachéotomie ou intubation nasale, seules ou associées à la ventilation assistée dans les Centres français ;
- un essai d'uniformisation des sédatifs a été tenté : on a utilisé préférentiellement le chlorazepate dipotassique (Tranxène *) et accessoirement le diazepam (Valium *).

4. Les Centres participant à l'essai thérapeutique :

- Dakar où l'essai a porté sur 245 sujets :
 - . 127 ont reçu le lot I par voie intra-rachidienne (Tétaglobulines) et le lot II (placebo) par voie intra-musculaire ;
 - . 118 ont reçu le lot II (placebo) par voie intra-rachidienne et le lot I (tétaglobulines) par voie intra-musculaire.

- Les Centres français : l'étude a porté sur 87 sujets :
 - . 45 ont reçu le lot I (tétaglobulines) par voie intra-rachidienne et le lot II (placebo) par voie intra-musculaire ;
 - . 42 ont reçu le lot II (placebo) par voie intra-rachidienne et le lot I (tétaglobulines) par voie intra-musculaire.

5. Les malades participant à l'essai :

L'essai thérapeutique a porté sur tous les malades hospitalisés pour tétanos, par ordre d'entrée, sans aucun critère d'exclusion.

Le protocole n° 1 a donc consisté en une comparaison de l'efficacité de la sérothérapie homologue administrée par deux voies :

- la voie intra-musculaire,
- la voie intra-rachidienne.

B. Protocole n° 2 : Comparaison de l'efficacité de la sérothérapie intra-rachidienne administrée à deux doses différentes

- soit 1.000 unités intra-rachidienne
- soit 2.000 unités intra-rachidienne.

Il s'est agi, comme dans le protocole n° 1, d'un essai thérapeutique randomisé en double aveugle.

1. Les mêmes critères ont été choisis pour obtenir une randomisation.
2. Le traitement spécifique : chaque malade hospitalisé recevait :
 - soit 1.000 unités de tétaglobulines + lot A
 - soit 1.000 unités de tétaglobulines + lot B

Le double aveugle a été maintenu jusqu'à la fin de l'exploitation statistique.

Le lot A consistait en 1.000 unités de tétaglobulines et le lot B en un placebo, soit des gammaglobulines standard.

3. Les traitements associés : ont été les mêmes.

4. Les Centres intéressés :

- Dakar : l'essai posologie simple - posologie double a porté sur 89 sujets :
 - . 44 sujets ont reçu une posologie double de tétaglobulines, par voie intra-rachidienne ;
 - . 45 sujets ont reçu une posologie simple par voie intra-rachidienne, définie en fonction de l'âge comme dans le premier essai.
- les Centres français : l'essai 1.000/2.000 UI a porté sur 49 sujets et a intéressé seulement les Centres de Lyon et Nancy :
 - . 23 sujets ont reçu 2.000 unités,
 - . 26 sujets ont reçu 1.000 unités.

II. LE RECUEIL DES DONNEES ANALYSEES

Pour uniformiser et faciliter le traitement statistique des résultats, il a été établi un bordereau, rempli pour chaque malade traité, dans chaque Centre. Il comportait 4 volets :

- le bordereau n° 1 qui contient l'identification du malade, ses antécédents, son stade d'évolution ;

- le bordereau n° 2 qui s'étend de l'entrée à la phase d'assistance respiratoire quand elle a lieu ;
- le bordereau n° 3 qui comprend le tableau clinique durant la phase d'assistance respiratoire ;
- le bordereau n° 4 qui comprend le tableau clinique depuis la fin des sédatifs jusqu'à l'issue.

Traitement ANTITETANIQUE

TETAGLOBULINE

Sujet N°

Centre N°

Bordereau **1** ☐

Bordereau **2** ☐

Bordereau **3** ☐

Bordereau **4** ☐

Mettre une croix dans les cases correspondant aux bordereaux remplis.

Bordereau N° 1 Entrée

☐ 1

☐

☐ 5

☐

☐ 10

☐

☐ 15

☐

☐

☐ 20

☐ 25

☐ 30

☐

☐ 35

☐

☐

☐

☐

☐ 40

2

1. O1 Nom : _____

Prénom : _____

1. O2 N° du dossier : _____

1. O3 N° de la carte

1. O4 N° du centre

1. O5 N° du sujet

1. O6 Age : date de naissance connue : oui : 1 non : 2

si oui : date de naissance (jour/mois/année)

si non : âge estimé inférieur à 2 ans : 1

âge estimé supérieur à 2 ans : 2

Si 1 : âge en mois

Si 2 : âge en années

1. O7 Sexe : masculin : 1

féminin : 2

1. O8 Poids en kilogrammes, hectogrammes

1. O9 Taille en centimètres

1. 10 Date d'entrée à l'hôpital (jour/mois/année/heure)

1. 11 ANTECEDENTS : oui : 1 non : 2 non précisés : 3

Si oui : diabète : oui : 1 non : 2

cirrhose: oui : 1 non : 2

néphropathie: oui : 1 non : 2

affections malignes : oui : 1 non : 2

cardio-vasculaires : oui : 1 non : 2

autres (préciser en clair) : oui : 1 non : 2

1. 12 SEROTHERAPIE AVANT L'ENTREE : oui : 1 non : 2

non précisée: 3

1. 13 CLINIQUE TETANOS : porte d'entrée connue : oui : 1 non : 2

Si oui : membre	: 1	opératoire	: 4
face	: 2	affections cutanées	: 5
gynécologie	: 3	intramusculaire	: 6

Autres (préciser en clair) : 7

1. 14 PERIODE D'INCUBATION CONNUE : oui : 1 non : 2

Si oui : durée : (jours/heures)

1. 15 TRISMUS oui : 1 non : 2

Date connue : oui : 1 non : 2

Si oui, date (jour/mois/année/heure)

1. 16 CRISES GENERALISEES : oui : 1 non : 2

Si oui : date connue : oui : 1 non : 2

Si 1 : date (jour/mois/année/heure)

cloniques : oui : 1 non : 2

toniques : oui : 1 non : 2

subintrantes : oui : 1 non : 2

non subintrantes : oui : 1 non : 2

Nombre total avant l'entrée (incomptable : 99)

1. 17 PERIODE D'INVASION (: délai Trismus/premier

paroxysme généralisé) connu : oui : 1 non : 2

Si oui : durée (jours/heures)

☐ 2

☐

☐ 5

☐

☐ 10 15

☐

☐

☐

☐ 20

☐

☐

☐ 23

Ne rien marquer dans ces cases

1. 18 Fièvre à l'entrée (degrés, dixièmes)

1. 19 TETAGLOBULINE Date (jour/mois/année/heure)

1. 20 Mode d'injection

{ intrarachidien sous occipital : lot I : 1 lot : II : 2

{ intrarachidien lombaire : lot I : 3 lot : II : 4

nombre d'ampoules (intrarachidien)

intramusculaire : lot I : 1 lot II : 2

(N. B. : L'injection intramusculaire doit donner :

2 pour les sujets impairs

1 pour les sujets pairs

En cas d'erreur, faire progresser le numéro d'ordre d'une unité et ne pas chercher à le récupérer)

nombre d'ampoules (intramusculaire)

1. 21 THERAPEUTIQUE A L'ENTREE (dans les trois heures)

sonde gastrique : oui : 1 non : 2

sonde urinaire : oui : 1 non : 2

cathéter perfusion : oui : 1 non : 2

Bordereau N° 2 Assistance Respiratoire

Ne rien marquer dans ces cases

2. O1 Fièvre des 10 premiers jours (degrés, dixièmes)

jours : 1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

2. O ASSISTANCE RESPIRATOIRE : rien : 1

intubation : 2 trachéotomie 3

Si 2 ou 3 : date (jour/mois/année/heure)

Remarque : Si 1, le questionnaire concernant ce bordereau est terminé.

2. O3 TRISMUS : oui : 1 non : 2

2. O4 CRISES GENERALISEES : oui : 1 non : 2

Si oui : total des crises depuis l'entrée (incomptable : 99)

3

5

10

15

20

25

30

35

40

45

☐

☐

50

☐

☐

☐

55

☐

☐

☐

☐

60

☐

☐

☐

☐

65

☐

☐

☐

☐

☐

70

☐

☐

cloniques : oui : 1 non : 2

toniques : oui : 1 non : 2

subintrantes : oui : 1 non : 2

non subintrantes : oui : 1 non : 2

2. O5 Poids (à la date du bordereau) en kilogrammes et hectogrammes.

2. O6 OEDEMES : oui : 1 non : 2

2. O7 COMPLICATIONS

2. O7 1. INFECTIEUSES : oui : 1 non : 2 non précisées : 3

Si oui : septicémie : oui : 1 non : 2

poumons : oui : 1 non : 2

urines : oui : 1 non : 2

germe (voir code)

2. O7. 2. PULMONAIRES : oui : 1 non : 2 non précisées : 3

Si oui : atélectasie : oui : 1 non : 2

infarctus pulmonaire : oui : 1 non : 2

complications pleurales : oui : 1 non : 2

2. O7. 3. CARDIO-VASCULAIRES : oui : 1 non : 2 non précisées : 3

Si oui : infarctus : oui : 1 non : 2

OAP : oui : 1 non : 2

troubles du rythme : oui : 1 non : 2

phlébite : oui : 1 non : 2

2. 07 . 4. HEPATIQUES : oui : 1 non : 2 non précisées : 3

Si oui : ictère : oui : 1 non : 2

cirrhose : oui : 1 non : 2

prothrombine inférieure à 70% : oui : 1 non : 2

S G inférieur à 1 : oui : 1 non : 2

B S P inférieur à 0,01 : oui : 1 non : 2

Ne rien marquer dans ces cases

2. 07. 5. RENALES : oui : 1 non : 2 non précisées : 3

Si oui : anurie : oui : 1 non : 2

E. E. R. : oui : 1 non : 2

2. 08 MODALITES THERAPEUTIQUES

sonde gastrique : oui : 1 non : 2

sonde urinaire : oui : 1 non : 2

cathéter : oui : 1 non : 2

2. 09 SEDATIF DE BASE : tranxène 1 valium 2

nombre de jours depuis l'entrée

dose totale depuis l'entrée (milligrammes)

2. 10 SEDATIFS D'APPOINT : oui : 1 non : 2

(au besoin spécifier en clair)

nombre

Bordereau N° 3 Arrêt des Sédatifs ou Décanulation

5

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Ne rien marquer dans ces cases

3. O1 Date (jour/mois/année/heure)

3. O2 Fièvre du 11ème au 20ème jour (degrés, dixièmes)

jours : 11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

3. O3 TRISMUS : oui : 1 non : 2

3. O4 CRISES GENERALISEES : oui : 1 non : 2

Si oui : total des crises depuis l'entrée (incomptable : 99)

cloniques : oui : 1 non : 2

toniques : oui : 1 non : 2

subintrantes : oui : 1 non : 2

non subintrantes : oui : 1 non : 2

3. O5 Poids (à la date du bordereau) en kilogrammes et hectogrammes

3. O6 Oedèmes : oui : 1 non : 2

3. O7 COMPLICATIONS

3. O7 1. INFECTIEUSES :	oui : 1	non : 2	non précisées : 3	☐
Si oui : septicémie :	oui : 1	non : 2		☐
poumons :	oui : 1	non : 2		☐
urines :	oui : 1	non : 2		☐
germe (voir code)				☐
3. O7 . 2. PULMONAIRES :	oui : 1	non : 2	non précisées : 3	☐
Si oui : atélectasie :	oui : 1	non : 2		☐
infarctus pulmonaire :	oui : 1	non : 2		☐
complications pleurales :	oui : 1	non : 2		☐
3. O7 . 3. CARDIO-VASCULAIRES :	oui : 1	non : 2	non précisées : 3	☐
Si oui : infarctus :	oui : 1	non : 2		☐
O A P :	oui : 1	non : 2		☐
troubles du rythme :	oui : 1	non : 2		☐
phlébite :	oui : 1	non : 2		☐
3. O7 . 4. HEPATIQUES :	oui : 1	non : 2	non précisées : 3	☐
Si oui : ictère :	oui : 1	non : 2		☐
cirrhose :	oui : 1	non : 2		☐
prothrombine inférieure à 70% :	oui : 1	non : 2		☐
S G inférieur à 1 :	oui : 1	non : 2		☐
B S P inférieur à 0,01 :	oui : 1	non : 2		☐
3. O7 . 5 RENALES :	oui : 1	non : 2	non précisées : 3	☐
Si oui : anurie :	oui : 1	non : 2		☐
E. E. R. :	oui : 1	non : 2		☐

☒ 6

☐

☐
5

Ne rien marquer dans ces cases

3. 08 MODALITES THERAPEUTIQUES

☐

sonde gastrique : oui : 1 non : 2

☐

sonde urinaire : oui : 1 non : 2

☐

cathéter : oui : 1 non : 2

☐

3. 09 SEDATIF DE BASE : tranxène 1 valium 2

☐
10

nombre de jours depuis l'entrée

☐
15

dose totale depuis l'entrée (milligrammes)

☐

3. 10 SEDATIFS D'APPOINT : oui : 1 non : 2

(au besoin spécifier en clair)

☐
18

nombre

Bordereau N° 4 Issue

Ne rien marquer dans ces cases

4. O1 date (jour/mois/année/heure)
4. O2 clinique : Nombre de jours de fièvre $> 37,5$ depuis l'entrée
4. O3 TRISMUS : oui : 1 non : 2
4. O4 CRISES GENERALISEES : oui : 1 non : 2
- Si oui : total des crises depuis l'entrée (incomptable : 99)
- cloniques : oui : 1 non : 2
- toniques : oui : 1 non : 2
- subintrantes : oui : 1 non : 2
- non subintrantes : oui : 1 non : 2
4. O5 Poids (à la date du bordereau) en kilogrammes, et hectogrammes
4. O6 OEDEMES : oui : 1 non : 2
4. O7 COMPLICATIONS
4. O7 . 1. INFECTIEUSES : oui : 1 non : 2 non précisées : 3
- Si oui : septicémie : oui : 1 non : 2
- poumons : oui : 1 non : 2
- urines : oui : 1 non : 2
- germe (voir code)
4. O7 . 2. PULMONAIRES : oui : 1 non : 2 non précisées : 3
- Si oui : atélectasie : oui : 1 non : 2
- infarctus pulmonaire : oui : 1 non : 2
- complications pleurales : oui : 1 non : 2
4. O7 . 3. CARDIO-VASCULAIRES : oui : 1 non : 2 non préc. : 3
- Si oui, infarctus : oui : 1 non : 2
- O A P : oui : 1 non : 2

7
5
10
15
20
25
30
35
40

☐

☐

45

☐

☐

☐

☐

☐

☐

☐

☐

☐

50

☐

☐

☐

☐

☐

☐

☐

55

☐

☐

☐

60

☐

☐

☐

☐

☐

65

☐

☐

☐

☐

☐

☐

☐

68

troubles du rythme : oui : 1 non : 2

phlébite : oui : 1 non : 2

4. O7 . 4. HEPATIQUES : oui : 1 non : 2 non précisées : 3

Si oui ; ictère : oui : 1 non : 2

cirrhose : oui : 1 non : 2

prothrombine inférieure à 70% : oui : 1 non : 2

S G inférieur à 1 : oui : 1 non : 2

B S P inférieur à 0,01 : oui 1 non 2

4. O7 . 5. RENALES : oui : 1 non : 2 non précisées : 3

Si oui : anurie : oui : 1 non : 2

E.E.R. : oui : 1 non : 2

4. O8 MODALITES THERAPEUTIQUES

sonde gastrique : oui : 1 non : 2

sonde urinaire : oui : 1 non : 2

cathéter : oui : 1 non : 2

4. O9 SEDATIF DE BASE : tranxène1 valium 2

nombre de jours depuis l'entrée

dose totale depuis l'entrée (milligrammes)

4. 10 SEDATIFS D'APPOINT : oui : 1 non : 2

(au besoin spécifier en clair)

nombre

4. 11 vivant 1 mort 2

Si 2, circonstances de la mort :

accident fortuit : 1 complicat, cardio-vasculair. : 4

complications infectieuses : 2 complications hépatiques : 5

complications pulmonaires : 3 complications rénales : 6

4. 12 anatomie pathologique : oui : 1 non : 2

III - RÉSULTATS

I - PROTOCOLE N° 1 : COMPARAISON DE LA SEROTHERAPIE INTRA-MUSCULAIRE
A LA SEROTHERAPIE INTRA-RACHIDIENNE

A)- Résultats du Centre de DAKAR

1/- Vérification de la randomisation :

L'étude a donc porté sur 245 sujets :

- 127 ont reçu les tétaglobulines par voie intra-rachi
intra-rachienne.
- 118 les ont reçues par voie intra-musculaire.

a/- La randomisation des âges a été vérifiée :

Age	Inf. 1mois	1mois à 5a	5 à 10a.	10 à 15a.	15 à 25a.	20 à 30a.	30 à 40 a.	40 à 80a.	Total ligne	Non précis.
Téta IR Placebo IM	20	17	23	10	6	10	20	18	124	3
Téta IM Placebo IR	15	22	23	13	6	12	12	15	118	0
%	14,5	16,1	19	9,5	4,9	9	13,2	13,6	242	

$$KHI^2 = 4,055$$

$$DDL = 7$$

$$KHI^2 \text{ max.} = 14,1$$

Non significatif.

b/- La randomisation de poids a été vérifiée :

Poids Kg	< 10 kg	10 à 20	20 à 30	30 à 40	40 à 50	50 à 60	60 à 80	Total ligne	Non précis.
Tétra IR Placebo IM	27	25	11	8	18	17	19	125	2
Tétra IM Placebo IR	21	31	13	9	12	15	14	115	3
%	20	23,3	10	7	12,5	12,3	13,7	240 ===	

$$KHI^2 = 3,29$$

$$DDL = 6$$

$$KHI^2 \text{ max} = 12,6$$

Non significatif.

c/- La randomisation des tailles a été vérifiée :

Taille cm.	< 60 cm	60 à 80	80 à 100	100 à 120	120 à 140	140 à 160	160 à 191	Total ligne	Non précis.
Tétra IR Placebo IM	20	3	10	17	13	21	40	124	3
Tétra IM Placebo IR	15	2	12	21	13	20	29	112	6
%	14,8	2,1	9,3	16,1	11	19	29,2	236 ===	

$$KHI^2 = 2,7$$

$$DDL = 6$$

$$KHI^2 \text{ max} = 12,6$$

Non significatif.

d/- La randomisation des sexes a été vérifiée

Sexe	Masculin	Féminin	Total ligne	Non précis.	Sex-Ratio
Téta IR Placebo IM	67	58	125	2	1,155
Téta IM Placebo IR	68	50	118	0	1,36
%	55,5	44,5	<u>243</u> ===		

$KHI^2 = 0,4$

DDL = 1

$KHI^2 \text{ max} = 3,84$

Non significatif.

e/- La randomisation des antécédents a été vérifiée :

	Antécédents connus	Pas d'antécédents	Ant. incon. ou non préc.	Total ligne
Téta IR Placebo IM	7	102	18	127
Téta IM Placebo IR	4	94	20	118
%	4,5	80	15,5	<u>245</u> ===

$KHI^2 = 0,92$

DDL = 2

$KHI^2 = 15,5$

Non significatif

Dans cette rubrique, n'ont été notés que les antécédents pathologiques majeurs.

f/- La randomisation des portes d'entrée a été vérifiée :

Porte d'entrée	Mem-bre	Face	Gynéco	Xgie	cutan	IM	autres	Inco-nnue	Total ligne
Téta IR Placebo IM	55	14	3	4	3	9	32	7	127
Téta IM Placebo IR	57	11	0	4	2	12	22	10	118
%	45,7	10,2	1,2	3,2	2	8,6	22	6,9	<u>245</u>

$$KHI^2 = 6,08$$

$$DDL = 7$$

$$KHI^2 \text{ max} = 14,1$$

Non significatif

g/- La randomisation des durées d'incubation a été vérifiée

Durée in-cubat. en jours	< 10 j.	10 à 20 j	20 à 30 j	Inconnue	Total ligne
Téta IR Placebo IM	47	21	10	49	127
Téta IM Placebo IR	45	14	6	53	118
%	37,5	14,3	6,5	41,6	<u>245</u>

$$KHI^2 = 2,27$$

$$DDL = 3$$

$$KHI^2 \text{ max} = 7,81$$

Non significatif.

h/- La randomisation des périodes d'invasion a été vérifiée :

Invasion en jours	1 jour	1 à 2 j.	2 à 8 j.	Inconnue	Total ligne
Téta IR Placebo IM	9	5	9	43	66
Téta IM Placebo IR	12	10	4	49	75
%	14,8	10,6	9,2	65,2	141 ===

$$KHI^2 = 3,84$$

$$DDL = 3$$

$$KHI^2 \text{ max} = 7,81$$

Non significatif.

i/- La randomisation de la présence de trismus et de crises généralisées a été vérifiée :

		Téta IR Placebo IM		Téta IM Placebo IR	
Trismus		oui	Non	oui	Non
Crises	oui	66	0	75	1
généralisées	non	56	4 *	40	1 *
		Non précisé = 1		Non précisé = 2	

$$KHI^2 = 3,04$$

$$DDL = 1$$

$$KHI^2 \text{ max} = 3,84$$

Non significatif.

5 sujets ont présenté 1 tétanos localisé.

1 sujet a présenté des crises généralisées sans trismus.

j/- Randomisation des diverses modalités de crises généralisées :

C L O N I Q U E S

	oui	Non	N.P.	Total ligne
Tétra IR Placebo IM	5	57	4	66
Tétra IM Placebo IR	10	60	5	75
%	10	82	8	141 ===

$$KHI^2 = 1,285$$

$$DDL = 2$$

$$KHI^2 \text{ max} = 5,99$$

Non significatif.

T O N I Q U E S

	oui	Non	N.P.	Total ligne
Tétra IR Placebo IM	61	0	5	66
Tétra IM Placebo IR	72	0	3	75
%	94	-	6	141 ===

$$KHI^2 = 0,84$$

$$DDL = 2$$

$$KHI^2 \text{ max} = 3,84$$

Non significatif

SUBINTRANTES

	oui	Non	N.P.	Total ligne
Tétra IR Placebo IM	20	40	6	66
Tétra IM Placebo IR	24	45	6	75
%	31	60	7,8	141 ===

$$KHI^2 = 0,0345$$

$$DDL = 1$$

$$KHI^2 \text{ max} = 5,99$$

Non significatif.

NON SUBINTRANTES

	oui	Non	N.P.	Total ligne
Tétra IR Placebo IM	46	14	6	66
Tétra IM Placebo IR	50	19	6	75
%	68	23	8,5	141 ===

$$KHI^2 = 0,35$$

$$DDL = 2$$

$$KHI^2 \text{ max} = 5,99$$

Non significatif.

k/- La randomisation des thérapeutiques suivantes a été vérifiée :

Modalités thérapeutiques	Sonde gastrique	Sonde urinaire	Perfusion
Tétra IR Placebo IM	22/127 17,3 %	3/127 2,3 %	60/127 47,2 %
Tétra IM Placebo IR	18/118 15,2 %	7/118 5,9 %	66/118 55,9 %
t	t = 0,438	t = 1,4354	t = 1,36
Différence	Non significat.	Non significat.	Non significat.

l/- La randomisation des températures à l'entrée a été vérifiée

Températ. ° C	36 à 36°5	36°5 à 37	37 à 37°5	37°5 à 38	38 à 38°5	38°5 à 39	39 à 39°5	39°5 à 40	40 à 41°5	Total ligne
Tétra IR Placebo IM	3	16	37	41	12	4	7	4	3	127
Tétra IM Placebo IR	1	12	26	40	18	10	3	4	4	118
										<u>245</u>

$$KHI^2 = 6,87$$

$$DDL = 5$$

$$KHI^2 \text{ max} = 11,1$$

Non significatif.

m/- Randomisation des modalités de traitement :

Intra- rachidien Intra musculaire	Intra-Rachidien				Total ligne
	Sous-occipital		Lombaire		
	Lot I	Lot II	Lot I	Lot II	
Lot I	0	113	(1*)	5	118
Lot II	119	(2*)	8	0	127
Total	119	113	8	5	245

$$KHI^2 = 0,52$$

$$DDL = 1$$

$$KHI^2 \text{ max} = 3,84$$

(*) Sujets éliminés de l'analyse.

3 traitements non conformes ont été éliminés : ils avaient reçu le même lot par voie intra-rachidienne et par voie intra-musculaire (voir protocole).

1 traitement non précisé a été éliminé de l'analyse.

n/- La randomisation du nombre d'ampoules injectées a été vérifiée :

Intra-Rachidien IR Intra-Musculaire IM			Tétra IR Placebo IM	Tétra IM Placebo IR
*	IR	1 ampoule	3	1
	IM	1 ampoule		
	IR	1 ampoule	19	16
	IM	2 ampoules		
	IR	2 ampoules	12	24
	IM	3 ampoules		
*	IR	2 ampoules	1	-
	IM	4 ampoules		
	IR	3 ampoules	24	23
	IM	4 ampoules		
	IR	4 ampoules	60	54
	IM	6 ampoules		
Total colonne			126	118

$$KHI^2 = 1,08$$

$$DDL = 3$$

$$KHI^2 \text{ max} = 7,81$$

(*) 4 sujets ont reçu une ampoule IR et une ampoule IM (au lieu de 1 ampoule IR et 2 ampoules IM).

1 sujet a reçu 2 ampoules IR et 4 ampoules IM (au lieu de 2 ampoules IR et 3 ampoules IM).

Ces sujets ont été éliminés de l'analyse. Mis à part cela la randomisation du nombre d'ampoules injectées a été vérifiée.

o/- La randomisation de la sérothérapie avant l'entrée a été vérifiée :

	Sérothérapie avant l'entrée	Pas de sérothérapie	Inconnu ou Imprécisé	Total ligne
Tétra IR Placebo IM	17 sujets 34 %	103	7	127
Tétra IM Placebo IR	9 sujets 7,6 %	107	2	118
%	10,6	85,7	3,7	245

$$KHI^2 = 2,47$$

$$DDL = 1$$

$$KHI^2 \text{ maxi} = 3,84$$

Non significatif

En conclusion, tous les paramètres sont randomisés entre les 2 groupes.

Paramètres moyens à l'entrée

Paramètre	Téta IR Placebo IM	Téta IM Placebo IR	t
Age	18,78 S ² = 354 N = 122	18,49 S ² = 401 N = 116	0,1 N.S
Poids	32,41 S ² = 52,3 N = 122	30,60 S ² = 461 N = 116	0,6 N.S
Taille	124,56 S ² = 1930 N = 122	124 S ² = 1569 N = 116	0,01 N.S.
Dose Tétaglobuline	735 U. S ² = 85.020 N = 122	1103 S ² = 156.597 N = 116	2,6 N.S
Incubation (log)	0,966 (9,2j) S ² = 0,097 N = 75	0,896 (7,9j) S ² = 0,102 N = 65	1,3 N.S
Invasion (log)	0,269 (1,8j) S ² = 0,161 N = 23	0,11 (1,1j) S ² = 0,143 N = 26	1,4 N.S.
Température rectale	37,86 S ² = 0,892 N = 22	37,98 S ² = 0,811 N = 116	1 N.S
Délai d'hospitalisat	0,259 (1,8j) S ² = 0,225 N = 117	0,181 (1,5j) S ² = 0,246 N = 109	1,2 N.S

2/- Résultats du Centre de Dakar : comparaison de la sérothérapie
intra-musculaire à la sérothérapie intra-rachidienne :

a)- Efficacité du traitement sur des critères cliniques simples :

Paramètres	Téta IR Placebo IM	Téta IM Placebo IR	Comparaison
Mortalité	42 33 %	58 49 %	KHI ² = 6,55 DDL = 1 KHI ² max = 3,84 p < 0,02 <u>DS</u>
Nbre de jours de sédatif de base	vivants = 6,3j morts = 2,05j	vivants = 7,9j morts = 2,2j	t = 1,90 <u>NS</u> t = 0,23 <u>NS</u> p < 0,06
Dose moyenne de sédatif de base	vivants = 510mg morts = 190mg	vivants = 760mg morts = 225mg	t = 2,9 <u>DS</u> t = 0,44 <u>NS</u> p < 0,01
Pourcentage de trachéotomisés	19 14,9 %	25 21,2 %	KHI ² = 1,61 DDL = 1 KHI ² max = 3,84 <u>NS</u>
Durée moyenne de l'hyperthermie	2,3 j	5,8 j	t = 4,57 p < 0,001 <u>DS</u>
Durée moyenne de l'hospitalisat.	vivants = 11,5j morts = 2,88j	vivants = 13,6j morts = 2,7 j	t = 2 <u>DS</u> t = 0,3 <u>NS</u> p < 0,05

D.S. = Différence significative

N.S. = Non significatif

b)- Etude de la mortalité en fonction de divers paramètres cliniques :

- Survie et âge :

		< 1 mois	8 jours à 5 ans	5 à 15 ans	15 à 40 ans	40 à 80 ans
Tétra IR	Vivant	9 (45%)	14 (82,3%)	26 (81,2%)	24 (66,7%)	8 (44,5%)
Placebo IM	Mort	11	3	6	12	10
Tétra IM	Vivant	2 (13%)	12 (54,5%)	31 (86,1%)	14 (46,7%)	1 (6,7%)
Placebo IR	Mort	13	10	5	16	14

KHI² = 53,4

DDL = 12

KHI² max = 21

p < 0,01

- Mortalité et sexe :

Sexe	Tétra IR Placebo IM		Tétra IM Placebo IR		% de mortalité
	Mort	Vivant	Mort	Vivant	
Masculin	25	42	33	35	135 (42,9%)
Féminin	15	43	25	25	108 (37 %)

KHI² = 2,31

DDL = 3

KHI² max = 7,81

Non significatif.

- Mortalité en fonction de la sérothérapie avant l'entrée :

Sérothérapie avant l'entrée	Tétra IR Placebo IM		Tétra IM Placebo IR		% global mortalité
	Mort	Vivant	Mort	Vivant	
oui	6 35,2%	11	5 55,5%	4	11/26 42,3%
non	33 32 %	70	50 46,7%	57	83/210 39,5%

KHI² = 2,75

DDL = 3

KHI² max = 7,81

Non significatif.

- Complications à l'issue :

	Oedème	Infect.	Poumon	Cardio vascul.	Hépatiq.	Rénale
Tétra IR	2/127	10/127	1/127	5/127	2/127	2/127
Placebo IM	1,6 %	7,9 %	0,8 %	3,9 %	0,8 %	0,8 %
Tétra IM	5/118	14/118	3/118	7/118	1/118	1/118
Placebo IR	4,2 %	11,9 %	2,5 %	5,9 %	1,6 %	1,6 %
Comparais.	t=1,275 NS	t =1,05 NS	t=1,115 NS	t=0,275 NS	t=0,05 NS	t=0,526 NS

- Mortalité en fonction de la voie d' inoculation :

Voie	Tétra IR Placebo IM	Tétra IM Placebo IR	% global de mortalité
Sous-occipitale	40 / 119 33,6 %	55 / 113 48,7 %	95 / 232 40,9 %
Lombaire	2 / 8 25 %	3 / 5 60 %	5 / 13 38,4 %

Les effectifs concernant la voie lombaire sont faibles.

B - RESULTATS DES CENTRES FRANCAIS

1)- Vérification de la randomisation :

L'étude a porté sur 87 sujets :

- 45 ont reçu les tétraglobulines par voie intra-rachidienne et le placebo par voie intra-musculaire ;
- 42 ont reçu les tétraglobulines par voie intra-musculaire et le placebo par voie intra-rachidienne.

a/- La randomisation des âges a été vérifiée :

Age	< 50 ans	50 à 60 ans	60 à 70 ans	70 à 80 ans	> 80 ans	Total ligne
Tétra IR Placebo IM	9	6	12	14	4	45
Tétra IM Placebo IR	3	5	14	16	4	42
%	14 %	13 %	30 %	34 %	9 %	87 ==

$$\text{KHI}^2 = 3,28$$

$$\text{DDL} = 4$$

$$\text{KHI}^2 \text{ maxi} = 9,49$$

Non significatif.

b/- La randomisation des poids a été vérifiée :

Poids(kg)	29 à 40	40 à 50	50 à 60	60 à 70	70 à 80	> 80	Non préc.	Total ligne
Tétra IR Placebo IM	3	6	12	10	6	4	4	45
Tétra IM Placebo IR	2	6	7	11	3	5	8	42
%	6 %	14 %	22 %	24 %	10 %	9 %	14 %	87

$$\text{KHI}^2 = 3,91$$

$$\text{DDL} = 6$$

$$\text{KHI}^2 \text{ max} = 12,6$$

Non significatif.

c/- La randomisation des sexes a été vérifiée :

	Masculin	Féminin	Total
Tétra IR Placebo IM	22	23	45
Tétra IM Placebo IR	15	27	42
Total	37	50	87

$$KHI^2 = 1,54$$

$$DDL = 1$$

$$KHI^2 \text{ maxi} = 3,84$$

Non significatif

d/- La randomisation des antécédents a été vérifiée :

Antécéd. connus	Cardio- vasculaires	Autres	Total ligne
Tétra IR Placebo IM	11	17	28
Tétra IM Placebo IR	12	17	29
Tot. Colon	23	34	57

$$KHI^2 = 0,026$$

$$DDL = 1$$

$$KHI^2 \text{ max} = 3,84$$

Non significatif

e/- La randomisation des portes d'entrée a été vérifiée :

Porte d'entrée	Mem- bre	Face	Gyné	Xgie	cuta.	IM	autr.	Inco nnue	Total ligne
Tétra IR Placebo IM	28	2	0	3	3	1	5	3	45
Tétra IM Placebo IR	31	4	0	2	4	0	0	1	42
%	68%	7 %	0%	6 %	8 %	1%	6 %	5 %	87

$$KHI^2 = 8,07$$

$$DDL = 6$$

$$KHI^2 \text{ max} = 12,6$$

Non significatif.

f/- La randomisation des durées d'incubation a été vérifiée :

Durée incu- bation (j.)	< 10 j.	10 à 30 j	Non précisé	Total ligne
Téta IR Placebi IM	17	9	19	45
Téta IM Placebo IR	17	15	10	42
%	39 %	28 %	38 %	87

$$KHI^2 = 4,2$$

$$DDL = 2$$

$$KHI^2 \text{ max} = 5,99$$

Non significatif.

g/- La randomisation des durées d'invasion a été vérifiée :

Invasion (jours)	< 2 j	2 à 6 j	6 à 18 j	Non précisé	Total ligne
Téta IR Placebo IM	16	8	3	18	45
Téta IM Placebo IR	15	10	2	15	42
%	57 %	33 %	9 %	38 %	87

$$KHI^2 = 0,62$$

$$DDL = 3$$

$$KHI^2 \text{ max} = 7,81$$

Non significatif.

h/- Randomisation de la présence de trismus et decrises généralisées à l'entrée :

Trismus		Téta IR Placebo IM	Téta IM Placebo IR
Crises généra- lisées		oui	non
	oui	18	17
	non	27	25
Total		45	42

$$KHI^2 = 0,02$$

$$DDL = 1$$

$$KHI^2 \text{ maxi} = 3,84$$

Non significatif.

i/- Randomisation des thérapeutiques à l'entrée :

	Sonde gastrique	Sonde Urinaire	Perfusion
Téta IR Placebo IM	19/45	31/45	44/45
Téta IM Placebo IR	16/42	32/42	41/42
Comparaison	t = 0,39 NS	t = 0,48 NS	t = 0,45 NS

j/- La randomisation des températures à l'entrée n'est pas vérifiée :

Tempér. °C	36 à 37	37 à 37°5	37°5 à 38	38 à 38°5	38°5 à 39	39 à 39°5	Total ligne	Non préc.
Téta IR Placebo IM	6	17	18	2	1	0	44	1
Téta IM Placebo IR	13	16	6	4	1	2	42	0
Total colonne	19	33	24	6	2	2	86	1

$$KHI^2 = 1,02$$

$$DDL = 3$$

$$KHI^2 \text{ max} = 7,81$$

k/- La randomisation des délais d'hospitalisation a été vérifiée :

Délai d'hospital.	< 1 j	1 à 2j	2 à 4j	4 à 8 j	8 à 16j	Non précis.
Téta IR Placebo IM	19	9	5	5	4	3
Téta IM Placebo IR	22	5	6	5	1	3
%	47 %	16 %	12,6%	11,5%	6 %	7 %

$$KHI^2 = 3,15$$

$$DDL = 5$$

$$KHI^2 \text{ max} = 11,1$$

Non significatif.

1/- La randomisation des modalités de traitement a été vérifiée :

Intra Rachid IM	Intra - Rachidien			
	Sous-occipital		Lombaire	
	Lot I	Lot II	Lot I	Lot II
Lot I	0	20	0	22
Lot II	20	0	25	0

m/- La randomisation du nombre d'ampoules injectées a été vérifiée :

Intra-Rachidien IR Intra-Muscul. IM	Téta IR Placebo IM	Téta IM Placebo IR	NS
IR 3 ampoules IM 4 ampoules	1	0	
IR 4 ampoules IM 6 ampoules	44	42	
Total colonne	45	42	

n/- La randomisation de la sérothérapie avant l'entrée a été vérifiée :

	Sérothérapie avant entrée	Pas de sérothérapie	Inconnu ou non précisé	Total ligne
Téta IR Placebo IM	7	33	5	45
Téta IM Placebo IR	13	26	3	42
%	23 %	67 %	9 %	87

$$KHI^2 = 3,03$$

$$DDL = 2$$

$$KHI^2 \text{ maxi} = 5,99$$

Non significatif.

En conclusion : Tous les paramètres sont randomisés entre les 2 groupes, à l'exception des températures à l'entrée.

Paramètres moyens à l'entrée

Paramètres	Téta IR Placebo IM	Téta IM Placebo IR	Comparaison t
Ages (Années)	61,6 S ² = 354,4 N = 45	68,2 S ² = 114,6 N = 42	t = 2,04 variance différ. ininterprétable
Poids (Kgs)	60,84 S ² = 237,8 N = 42	62,25 S ² = 224,7 N = 36	t = 0,4
Doses en U/kg de Tétaglobulines (log)	1,229 (17U/kg) S ² = 0,0146 N = 42	1,394 (25U/kg) S ² = 0,0103 N = 36	t = 6,62 soit 47 % en plus DS p < 0,01
Incubation (Jours)	8,94 j S ² = 2866 N = 26	11,38 j S ² = 3653 N = 32	t = 1,56 N.S.
Invasion (log/jours)	0,22 (1,65j) S ² = 0,2229 N = 27	0,195 (1,57j) S ² = 0,30 N = 28	t = 0,18 N.S.
Température rectale	37,57 S ² = 0,235 N = 43	37,46 S ² = 0,57 N = 42	t = 0,80 N.S.
Délai d'hospital. (log/jours)	0,174 (1,5j) S ² = 0,343 N = 42	0,0647 (1,15j) S ² = 0,348 N = 39	t = 0,80 N.S.

2)- Résultats des centres français :

Comparaison de la sérothérapie intra-musculaire à la sérothérapie intra-rachidienne.

a/- Efficacité du traitement sur des critères cliniques simples :

Critères	Tétra IR Placebo IM 45 cas	Tétra IM Placebo IR 42 cas	Comparaison
Mortalité	33,3 % 15 morts/45	40,5 % 17 morts/42	t = 0,69 N.S.
Durée moyenne de sédatif de base	vivants = 7,5j morts = 9 j	vivants = 6,5j morts = 8 j	t = 0,53 NS t = 0,3 NS
Dose totale moyenne de sédatif de base	vivants = 1200mg morts = 2500mg	vivants = 960mg morts = 1720mg	t = 0,5 NS t = 0,75 NS
% d'assistés respiratoires	64,4 %	71,4 %	KHI ² = 1,89 DDL = 3 KHI ² max = 7,81 N.S.
Durée moyenne de l'hyperthermie	vivants = 15,66j morts = 18,4 j	vivants = 17,88j morts = 20,6 j	KHI ² = 3,08 DDL = 6 KHI ² max = 12,6 t = 0,71 N.S.
Durée moyenne de l'hospitalis.	28 ± 2,4	35 ± 3,2	t = 1,78 NS

b/- Etude de la mortalité en fonction des divers paramètres cliniques :

- Survie et âge :

Lots	<20 ans	20 à 50 ans	50 à 60 ans	60 à 70 ans	70 à 80 ans	> 80 a.
Téta IR vivant	4	2	4	8	8	3
Placebo IM mort	0	3	2	4	6	1
Téta IM vivant	0	3	2	8	10	2
Placebo IR mort	0	0	3	6	6	2
% survie	0/4 100 %	3/8 62,5 %	5/11 54,5 %	10/26 61 %	12/30 60 %	3/8 62 %

$$KHI^2 = 1,16$$

$$DDL = 3$$

$$KHI^2 \text{ max} = 7,81$$

Non significatif.

- Mortalité et sexe :

Sexe	Téta IR Placebo IM		Téta IM Placebo IR		%
	Mort	Vivant	Mort	Vivant	
Masculin	8 36 %	14	4 27 %	11	12/37 32 %
Féminin	7 32 %	16	13 48 %	14	20/50 40 %

$$KHI^2 = 3,46$$

$$DDL = 3$$

$$KHI^2 \text{ max} = 7,81$$

- Non significatif.

- Mortalité et sérothérapie avant l'entrée :

Sérothérap. av. entrée	Téta IR Placebo IM mort	Téta IM Placebo IR mort	%
oui	2/7 28 %	4/13 31 %	6/20 30 %
non	11/33 33 %	10/26 38 %	21/59 5 %

$$KHI^2 = 2,92$$

$$DDL = 3$$

$$KHI^2 \text{ max} = 7,81$$

Non significatif.

- Complications à l'issue :

Lots	oedème	infect	poumon	cardio vascul	hépa- tique	rénale
Tétra IR Placebo IM	5/45	21/45	10	10	7	7
Tétra IM Placebo IR	6/42	20/42	12	7	1	4
Comparaison	t=0,445 N.S.	t=0,09 N.S.	t=0,68 N.S.	t=0,66 N.S.	t=2,34 N.S.	t=0,86 N.S.

- Mortalité en fonction des voies d'inoculation :

V o i e s	Mortalité	Dose (U/Kg)
IR Sous-occipitale	4/20 (20 %)	17
IR Lombaire	11/25 (44 %)	17
Intra-musculaire	17/42 (40,5%)	25

Entre sous-occipitale et intra-musculaire : $t = 1,66$

significatif au seuil de 9 %

Entre sous-occipitale et lombaire : $t = 1,74$

significatif au seuil de 8 %.

II - PROTOCOLE N° 2 : COMPARAISON DE LA SEROTHERAPIE INTRA-RACHIDIENNE ADMINISTREE A DEUX POSOLOGIES DIFFERENTES

A - Résultats du Centre de Dakar :

l'essai a porté sur 89 sujets :

- 44 ont reçu 2000 Unités par voie intra-rachidienne
- 45 ont reçu 1000 Unités par voie intra-rachidienne

a/- La randomisation des âges a été vérifiée :

Ages	< 1 mois	1 mois à 5 a	5 à 10 a	10 à 15	15 à 20	20 à 30	30 à 40	40 à 80	Tot. ligne	Non préc.
Dose double	5	8	7	5	4	4	4	7	44	0
Dose simple	3	6	13	2	4	7	4	6	45	0
Total	8	14	20	7	8	11	8	13	89	0
Pourcentage	9 %	15,7	22,5	7,8	9	12,3	9	16,6		

KHI² = 2,53 DDL = 7 KHI² maxi = 14,1 Non significatif

b/- La randomisation des poids a été vérifiée :

Poids (Kgs)	< 5 Kg	5 à 10	10 à 20	20 à 30	30 à 40	40 à 50	50 à 60	> 60	Tot.
Dose double	5	5	6	8	3	2	6	9	44
Dose simple	5	0	9	10	1	4	11	5	45
Total	10	5	15	18	4	6	17	14	89

KHI² = 5,61 - DDL = 7 - KHI² max = 14,1 - Non significatif.

c/- La randomisation des sexes a été vérifiée :

	Mascul.	Féminin	Total	Sex ratio
Dose double	22	22	44	1
Dose simple	24	21	45	1,14
Total	46	43	89	1,07

KHI² = 0,01
DDL = 1
KHI² max = 3,84
Non significatif

d/- La randomisation des antécédents a été vérifiée :

	Antécédents connus	Pas Antécédents	Inconnus ou non précisés	Total
Dose double	1	32	11	44
Dose simple	1	35	9	45
Total	2	67	20	89
%	2,2 %	75,3 %	22,4 %	

$KHI^2 = 0,576$ - DDL = 2 - KHI^2 max = 6,99 - N.S.

e/- La randomisation des portes d'entrée a été vérifiée

	Mem-bre	Face	Gynéc	Opér.	Cuta	IM	Autres	Inco-nnue	Tot.
Dose double	23	0	1	0	0	0	12	8	44
Dose simple	25	1	1	0	1	1	9	7	45
Total	48	1	2	0	1	1	21	15	89
%	53,9	1,1	2,2	0	1,1	1,1	23,5	16,8	

$KHI^2 = 1$ - DDL = 3 - KHI^2 max = 7,81 - Non significatif

f/- La randomisation des durées d'incubation a été vérifiée :

Durée incub. (jours)	< 10 j	10 à 20	20 à 30	Inconnu	Total
Dose double	13	3	2	26	44
Dose simple	16	4	0	25	45
Total	29	7	2	51	89
%	32,6 %	7,8 %	2,2 %	57,3 %	

$KHI^2 = 0,63$ - DDL = 3 - KHI^2 max = 7,81 Non significatif.

g/- La randomisation des périodes d'invasion a été vérifiée :

Invasion(j.)	< 1j	1 à 2	2à5	5à8	Incon	Tot. C.G.	Pas de C.G.	Total
Dose double	6	11	7	1	2	27	17	44
Dose simple	9	11	5	0	3	28	16	45
Total	15	22	12	1	5	55	33	69
%	16,8	24,7	13,4	1,12	5,6	61,7	37	

$KHI^2 = 0,53$ - DDL = 5 - $KHI^2 \text{ max} = 11,07$ Non significatif

h/- La randomisation de la présence de trismus et C.G. à l'entrée a été vérifiée :

		Dose double		Dose simple	
		oui	Non	oui	Non
C.G.	oui	26	1	28	1
	non	17	0	16	0

$KHI^2 = 0,18$ - DDL = 3 - $KHI^2 \text{ max} = 7,81$ N.S.

i/- La randomisation des températures à l'entrée a été vérifiée :

Températ. (°C)	36 à 36°5	36°5 à 37	37 à 37°5	37°5 à 38	38 à 38°5	38°5 à 39	39 à 39°5	39°5 à 40	Total
Dose double	1	7	13	15	2	2	2	2	44
Dose simple	3	4	9	21	4	2	1	1	45
Total	4	11	21	36	6	4	3	3	89

$KHI^2 = 2,08$ - DDL = 7 - $KHI^2 \text{ max} = 14,1$ N.S.

j/- La randomisation des délais d'hospitalisation a été vérifiée :

Délais (J.)	≤ 1 j.	1 à 3	3 à 7	7 à 19	non précisé	Total
Dose double	16	16	6	1	5	44
Dose simple	14	16	6	1	8	45
Total	28	32	12	2	13	89

$KHI^2 = 0,88$ - DDL = 4 - Seuil = 0,49 Non significatif.

k/- La randomisation du nombre d'ampoules injectées a été vérifiée :

Dose double	dose simple	Total
2 ampoules : 8	1 ampoule : 5	13
4 ampoules : 5	2 ampoules : 5	10
6 ampoules : 11	3 ampoules : 15	26
8 ampoules : 20	4 ampoules : 20	40
44	45	89

$KHI^2 = 0,72$ - DDL = 3 - KHI^2 max = 7,81 N.S.

l/- La randomisation des sérothérapies avant l'entrée a été vérifiée :

	Sérothérap. av. entrée	Pas de Sérothérap.	Non précisé ou inconnu	Total
Dose double	3	40	1	44
Dose simple	4	37	4	45
Total	7	77	5	89

$KHI^2 = 0,86$ - DDL = 2 - KHI^2 max = ? Non significatif

Tous les paramètres sont randomisés entre les deux groupes.

Paramètres moyens à l'entrée

Paramètre	Dose double	Dose simple	Test "t"
Age	18,14 S2 = 284,97 N = 44	19,0 S2 = 2874 N = 45	0,24 N.S.
Poids	38,98 S2 = 599,7 N = 44	34,6 S2 = 433,3 N = 45	0,12 N.S.
Tachycardie	115,6 S2 = 755,3 N = 43	114,7 S2 = 551,4 N = 49	0,16 N.S.
Dose Tétaglobuline	1488 S2 = 3,31263 N = 44	778 S2 = 63131 N = 41	7,04 S
Incubation (log)	0,897 (7,9j) S2 = 0,08 N = 18	0,815 (6,5j) S2 = 0,101 N = 20	0,84 N.S.
Invasion (log)	0,0042 (1j) S2 = 0,290 N = 25	0,15 (0,7j) S2 = 0,278 N = 27	1,04 N.S.
Température	37,8 S2 = 0,644 N = 44	37,67 S2 = 0,59 N = 45	0,78 N.S.
Délai d'hospi- talisation(log)	0,276 (1,88j) S2 = 0,123 N = 40	0,267 (1,85j) S2 = 0,127 N = 25	0,08 N.S.

2)- Résultats du Centre de Dakar :

Comparaison de la sérothérapie IR administrée à dose simple et à dose double.

a/- Efficacité du traitement sur des critères cliniques simples

	Dose double [44 cas	Dose simple [45 cas	Comparaison
Mortalité	34,1	29	KHI ² ≠ 0,09 DDL = 1 KHI ² max = 3,84 N.S.
Durée moyenne de sédatif de base	Vivants= 12,1j Morts= 4,4	Vivants = 12,8 Morts = 3	KHI ² = 3,17 DDL = 5 KHI ² max = 14,1 N.S.
Dose moyenne totale sédatif de base	Viv.=3,5mg/kg/j Morts=3,2mg/kg/j	viv.=3,8mg/kg/j morts=4,5mg/kg/j	KHI ² = 1,43 DDL = 7 KHI ² max = 14,1 t = 1 N.S.
Durée moyenne hyperthermie	2,03 j	4,4 j	t = 2 S.
Durée moyenne hospitalisation	Vivants= 15,8j Morts= 3,4j	Vivants = 18 j Morts = 4 j	KHI ² = 0,35 DDL = 3 t = 1 N.S. KHI ² = 0,225 DDL = 3 KHI ² max = 7,81 N.S.
% trachéotomie	13,6	17,8	KHI ² = 0,06 DDL = 1 KHI ² max = 3,84 N.S.
% complicat. infectieuses	2/44 4,5 %	10/45 22,2 %	t = 2,6 D.S.

B)- Résultats des Centres Français :

Comparaison de la sérothérapie IR 1000 UI et 2000 UI.

1)- Vérification de la randomisation :

L'étude a porté sur 49 sujets :

- 23 ont reçu 2000 Unités par voie intra-rachidienne
- 26 ont reçu 1000 Unités par voie intra-rachidienne.

L'étude a intéressé seulement les centres de Lyon et Nancy.

a/- La randomisation des âges a été vérifiée :

Age (ans)	35à51	52à58	59à66	67à75	76à87	Total
Dose IR 1000	3	1	4	11	6	25
Dose IR 2000	3	1	7	6	6	23
Total	6	2	11	17	12	48
%	12,5	4,1	23	35,4	25	

b/- La randomisation des sexes a été vérifiée

Sexe	1000	2000	Total	%
Masculin	13	12	25	51
Féminin	13	11	24	49
Total	26	23	49	

e/- Critères moyens à l'entrée :

Paramètre	Dose 1000	Dose 2000	Test "t"
Âges (ans)	68,5 ± 2,1 S2 = 108 N = 25	66,7 ± 2,5 S2 = 145 N = 23	t < 1 N.S.
Poids (kg)	66,1 ± 2,56 S2 = 164 N = 25	64,0 ± 2,9 S2 = 196 N = 23	t < 1 N.S.
Dose/Poids	1,19 ± 0,02 15,5U/kg N = 25	1,50 ± 0,02 31,6U/kg N = 23	t = 10,9 D.S. p < 0,01
Incubation	11,9 ± 1,3 S2 = 26,9 N = 16	9,9 ± 1,4 S2 = 29 N = 14	t = 1,04 N.S.
Température	37,46 ± 0,11 S2 = 0,32 N = 25	37,38 ± 0,08 S2 = 0,15 N = 23	t < 1 N.S.
Invasion (log)	0,59 ± 0,10 soit 3,9j N = 17	0,42 ± 0,06 soit 2,6j N = 15	t = 1,45 N.S.
Délai hospitalisation (log)	0,17 ± 0,13 soit 1,5j N = 25	0,23 ± 0,08 soit 1,7j N = 23	t < 1 N.S.
Tachycardie	88,8 ± 3,41 S2 = 291 N = 25	92 ± 3,1 S2 = 218 N = 23	t < 1 N.S.

2)- Résultats des centres français :

Comparaison de la sérothérapie intra-rachidienne à 2 doses
1000 et 2000 U.I.

Paramètres	1000 UI = 26 cas	2000 UI = 23 cas	Comparaison
Mortalité	50 %	22 %	t = 2,12 significatif au seuil de 0,05
Durée moyenne du sédatif de base	Viv. $10,1 \pm 2,01$ N = 10 Morts $4,6 \pm 1,6$ N = 12	Viv. = $8,7 \pm 1,6$ N = 18 Morts $8,8 \pm 3,2$ N = 5	t < 1 N.S. t = 1 N.S.
Durée moyenne hospitalisation (jours)	Viv. $22,9 \pm 2,03$ N = 12 Morts $13,6 \pm 4,5$ N = 13	Viv. $27,9 \pm 2,7$ N = 18 Morts $22,2 \pm 7,0$ N = 5	t = 3,38 D.S. t < 1 N.S.
Durée moyenne hyperthermie	Viv. $11,3 \pm 1,7$ N = 11 Morts $12,13 \pm 4,1$ N = 13	Viv. $14,1 \pm 2,2$ N = 1 Morts $12,6 \pm 6,4$ N = 5	t < 1 N.S. t < 1 N.S.

IV - COMMENTAIRES

I. CRITIQUE DE LA METHODOLOGIE

A. Dans le premier et le second protocole, l'attribution du traitement a été fait par la méthode de l'alternance, c'est-à-dire selon l'ordre chronologique d'admission à l'hôpital. Cette méthode n'est pas idéale, car si elle assure une randomisation correcte, elle risque de supprimer le double aveugle dans la mesure où le médecin sait que deux malades consécutifs n'ont pas le même traitement.

B. La voie d'inoculation intra-rachidienne n'a pas été définie au départ de façon stricte. Certains ont injecté les tétoglobulines par voie sous-occipitale, d'autres par voie lombaire.

1. Dans le premier essai : 13 ont reçu la sérothérapie par voie lombaire à Dakar, contre 232 pour la voie sous-occipitale. On n'a pas mis en évidence de différence de mortalité entre ces deux voies à Dakar, mais les effectifs sont trop dissemblables pour être comparés :

- 40,9 % de mortalité par voie sous-occipitale ;
- 38,4 % de mortalité par voie lombaire.

Parmi les cas français, 47 sujets ont reçu la sérothérapie par voie lombaire, et 40 par voie sous-occipitale, ce qui entraîne une hétérogénéité. En effet, une différence de mortalité entre les deux voies a été mise en évidence :

- 20 % de mortalité pour la voie sous-occipitale ;
- 44 % de mortalité pour la voie lombaire.

Cette différence est significative au seuil de 8 %. On ne peut cependant pas affirmer que cette différence est uniquement due à la voie d'injection, puisque les voies sous-occipitales et lombaire ont été utilisées préférentiellement dans des centres différents.

2. Dans le second essai, la voie d'inoculation a toujours été sous-occipitale, aussi bien à Dakar qu'en France, où deux centres seulement ont participé à l'essai (Lyon et Nancy).

C. Les cas français ont des effectifs faibles, mais il paraissait justifié d'arrêter l'essai puisque la significativité était atteinte à Dakar. Il semblait difficile sur un plan éthique de poursuivre l'essai en France. Mais en fait, a posteriori, compte tenu des différences d'âge et de thérapeutique, il n'est pas certain que les tétanos traités en France se comportent comme les tétanos dakarois.

D. Il y a hétérogénéité des groupes étudiés ; c'est ce qui a conduit à séparer les résultats de Dakar et ceux des centres français :

1. L'âge des malades traités est très différent, la moyenne étant de 18 ans à Dakar et de 67 ans en France ;

2. Il y a une grande différence des moyens thérapeutiques d'autre part. A Dakar, il n'y a pas de possibilité de réanimation ; seule la trachéotomie est possible.

En France, les malades étaient hospitalisés en unités de soins intensifs avec toutes les possibilités de réanimation moderne.

3. Il existe enfin une disparité dans les cas français eux-mêmes. Le premier essai comporte 87 sujets, mais répartis dans 4 centres

différents, d'où la disparité des moyens thérapeutiques, chaque centre ayant gardé ses propres habitudes en dehors de la sérothérapie et d'un essai d'uniformisation des sédatifs utilisés.

II. TOLERANCE DE LA THERAPEUTIQUE

A. Le lieu d'injection peut varier selon les écoles, mais la voie sous-occipitale est souvent beaucoup plus accessible chez un tétanique, avec très peu d'échecs.

La voie lombaire, en cas de contracture, peut être impossible et on a pu voir des ruptures de l'aiguille de ponction au cours des paroxysmes.

B. Il n'y a eu aucun incident grave de ponction à déplorer au cours des essais, bien que celle-ci ait été faite par des opérateurs très différents. On a pu noter cependant chez certains malades, après ponction sous-occipitale, un certain état de désorientation temporo-spaciale, confusion, passagers dont le facteur causal reste indéterminé (température, volume de l'injection...).

Par ailleurs, dans un cas, il a été noté une hémorragie méningée, sans conséquences graves pour le sujet.

On peut conclure dans l'ensemble que la tolérance à la thérapeutique a été bonne.

C. Il n'y a pas eu de vérification systématique du LCR après injection intra thécale de tétaglobulines au cours de ce travail. Mais des études antérieures avaient permis de mettre en évidence les caractères de la "méningite sérique" après injection de 1.000 unités (Thèse A.M. Poirier). Elle est marquée :

1. Par une élévation de la protéinorachie qui passe de 0,25 gr/litre à 2,50 gr/litre, le retour à la normale se faisant vers le 4^e jour ;

2. Par une élévation de l'albuminorachie passant de 15 mg pour 100 ml à 48 mg pour 100 ml en 24 heures, la normalisation se faisant au 3e, 4e jour ;

3. Par une élévation du nombre des éléments, le taux passant à 1.200 éléments/mm³ et pouvant atteindre 5.000 éléments/mm³. Ce sont pour 90 % des polynucléaires non altérés et pour 10 % des lymphocytes.

III. CONCLUSION DES ESSAIS

A. Les résultats :

Les résultats jugés sur la survie ont été donnés au chapitre 3. On peut y ajouter certains critères cherchant à apprécier le degré de gravité.

1. Comparaison de la sérothérapie intra-musculaire à la sérothérapie intra-rachidienne :

a) A Dakar sur 245 sujets :

- La mortalité de la sérothérapie intra-rachidienne (33 %) est statistiquement inférieure à celle de la sérothérapie intra-musculaire (49 %) ;
- si l'on considère la survie en fonction de l'âge, on voit que celle-ci est la meilleure aux âges compris entre 5 et 15 ans, dans les deux groupes traités (86 % par voie intra-rachidienne et 82 % par voie intra-musculaire).

Par contre, si l'on s'intéresse au tétanos du nourrisson (moins d'un mois), on s'aperçoit que ceux traités par voie intra-rachidienne ont une survie de 45 % alors que ceux traités par voie intra-musculaire ont une survie de 13 % seulement.

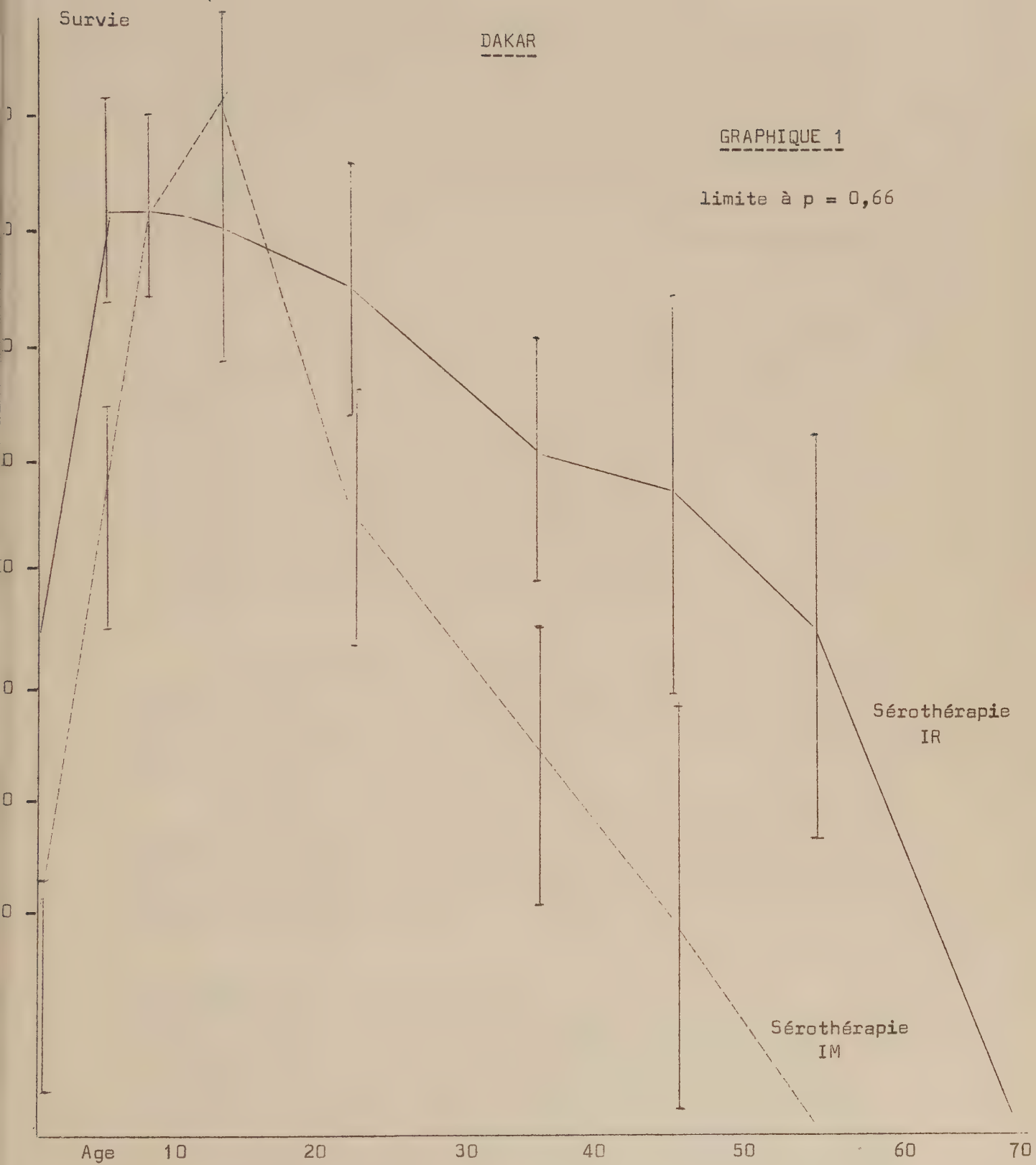
De même, les sujets d'âge moyen (45 ans) traités par voie intra-rachidienne ont une survie de 57 % alors qu'elle n'est que de 20 % pour ceux traités par voie intra-musculaire (cf. courbe 1).

- Si l'on envisage l'efficacité de la sérothérapie intra-rachidienne sur le tableau clinique de la maladie, on s'aperçoit :

- * que la sérothérapie intra-rachidienne diminue le nombre de jours de sédatifs des sujets vivants (6,3 j pour la voie intra-rachidienne, contre 7,9 j pour la voie intra-musculaire), mais cette différence n'est pas statistiquement significative ;
- * que la sérothérapie intra-rachidienne abaisse la dose totale de sédatifs de façon statistiquement significative (510 mg de Tranxène pour la sérothérapie intra-rachidienne contre 760 mg pour la sérothérapie intra-musculaire).

Donc, la sérothérapie intra-rachidienne semble diminuer la gravité du tableau clinique.

- * le nombre de trachéotomies est par contre peu différent dans les 2 groupes (15,9 % pour la sérothérapie intra-rachidienne et 21,2 % pour la sérothérapie intra-musculaire). La mortalité des trachéotomies des 2 groupes est très lourde (72,7 %) mais elle est identique, quelle que soit la voie d'administration. Ce qui amène à penser que la sérothérapie intra-rachidienne ne semble pas avoir de résultats très nets sur les formes graves de la maladie.
- * La sérothérapie intra-rachidienne abaisse la durée de l'hyperthermie de façon significative (2,3 j pour la sérothérapie intra-rachidienne, contre 5,8 j pour ceux traités par voie intra-musculaire).



* Si l'on envisage la voie d'inoculation sous-occipitale et lombaire, on s'aperçoit que le pourcentage de mortalité est pratiquement identique (40,9 % pour la voie sous-occipitale et 35,4 % pour la voie lombaire). Mais il est difficile de tenir compte d'un tel résultat car les effectifs concernant la voie lombaire sont très faibles (13 sujets seulement contre 232 pour la voie sous-occipitale), ce qui rend toute comparaison impossible.

. En somme, ce premier essai thérapeutique a montré l'intérêt de la sérothérapie intra-rachidienne, car elle semble diminuer la gravité de la maladie :

- * en diminuant la mortalité de façon significative ;
- * en diminuant la durée des sédatifs ;
- * en diminuant la dose totale de sédatifs ;
- * en diminuant la durée de l'hyperthermie ;
- * en diminuant la durée de l'hospitalisation.

Son action semble se manifester de façon nette aux 2 âges extrêmes de la vie (nouveaux-nés et adultes et vieillards). Par contre, elle influe peu sur l'évolution de ceux qui avaient déjà une bonne survie (sujets de 5 à 15 ans).

De l'analyse des chiffres on tendrait à conclure qu'elle ne modifie pas ou peu les tableaux cliniques graves, puisqu'elle n'abaisse pas le pourcentage de tréchéotomie et n'abaisse pas la mortalité des trachéotomisés.

b) En France sur 87 sujets :

. Le pourcentage de mortalité chez les sujets traités par voie intra-rachidienne est de 33,3 % contre 40,5 % pour ceux traités par voie intra-musculaire. Cette différence n'est pas significative. Contrairement à Dakar, la sérothérapie intra-rachidienne ne semble pas avoir modifié de façon notable la mortalité des cas français ;

- . Si l'on envisage l'efficacité de la sérothérapie intra-rachidienne sur le tableau clinique de la maladie, on s'aperçoit :
 - * que la durée moyenne d'administration des sédatifs est la même, quelle que soit la voie d'administration (7,5 j pour la sérothérapie intra-rachidienne et 6,5 j pour la sérothérapie intra-musculaire) ;
 - * que la dose moyenne des sédatifs administrés est la même dans les 2 groupes (1.200 mg pour la sérothérapie intra-rachidienne et 960 mg pour la sérothérapie intra-musculaire) ;
 - * que le pourcentage d'assistance respiratoire est inférieur dans le groupe traité par voie intra-rachidienne (64,4 % contre 71,4 % pour la voie intra-musculaire) mais de façon non significative ;
 - * que la durée moyenne de l'hyperthermie est identique dans les 2 groupes, à peine inférieure pour les sujets traités par voie intra-rachidienne (15,6 j contre 17,8 j pour la voie intra-musculaire) ;
 - * que la durée moyenne d'hospitalisation est inférieure pour les sujets traités par voie intra-rachidienne (28 j contre 35 j pour ceux traités par voie intra-musculaire) mais de façon non significative.
- . Donc, la sérothérapie intra-rachidienne a peu modifié l'évolution des sujets traités dans les centres français.

Pourquoi ce résultat est-il négatif ?

- * La mortalité du tétanos en France était très élevée dans le passé (57,4 % à Lyon vers 1960). Avec l'apparition des méthodes de réanimation moderne, ce pourcentage a été considérablement abaissé : 34 % à Lyon en 1973 ; 36 % à Paris (Vic-Dupont et coll) et ces chiffres diffèrent peu de ceux obtenus avec la sérothérapie intra-rachidienne. On peut donc envisager que les théra-

peutiques modernes non spécifiques (ventilation assistée, sédatifs modernes, curarisation, surveillance) ont permis d'atteindre le seuil minimal de mortalité, compte tenu de l'âge moyen des sujets traités qui est de 67 ans. En effet, nombreux sont porteurs de tares viscérales et ont des antécédents pathologiques chargés.

* Cet essai n'a porté que sur 87 sujets. Il a été arrêté volontairement en France devant les résultats favorables acquis très rapidement à Dakar, compte tenu du plus grand nombre de cas traités par an. Une fois prouvée l'efficacité de la sérothérapie intra-rachidienne à Dakar, il ne pouvait être question de priver un tétanos sur deux de ce traitement. On ne peut savoir ce qu'auraient été les résultats si l'étude avait porté sur 250 sujets.

* le groupe français présente une hétérogénéité du point de vue de la voie d'inoculation (40 sujets ont reçu la sérothérapie par voie sous-occipitale et 47 par voie lombaire) et ces 2 voies ne semblent pas avoir la même efficacité. Si l'on se réfère aux chiffres, on s'aperçoit :

- que les sujets traités par voie lombaire à la dose de 1.000 UI ont une mortalité identique à ceux traités par voie intramusculaire à la dose de 1.500 unités (44 % par voie lombaire et 40,5 % par voie intra-musculaire) ;
- que les sujets traités par voie sous-occipitale ont une mortalité nettement inférieure (20 % pour la voie sous-occipitale et 44 % pour la voie lombaire). Ce résultat nettement favorable à la voie sous-occipitale peut se rattacher à ce que l'on connaît sur la diffusion des éléments dans le LCR. Celle-ci est en effet caudale et l'on a intérêt à injecter le produit le plus haut possible dans l'axe céphalo-rachidien pour obtenir une meilleure diffusion. On ne peut savoir si

les résultats n'auraient pas été en faveur de la sérothérapie intra-rachidienne si tous l'avaient reçue par voie sous-occipitale.

En fait, toutes les raisons évoquées peuvent jouer un rôle. On verra ultérieurement que l'on peut donner une autre analyse.

2. Comparaison de l'administration d'une posologie simple et d'une posologie double par voie sous-occipitale.

a) A Dakar sur 89 sujets :

- . le pourcentage global de mortalité est identique : 34,1 % avec une posologie double et 29 % avec une posologie simple ;
- . si l'on envisage l'efficacité du traitement sur le tableau clinique de la maladie on voit :
 - * que le nombre de jours de sédatifs est identique (12,1 j pour une posologie double et 12,8 j pour une posologie simple) ;
 - * la durée de l'hyperthermie est statistiquement inférieure pour ceux qui ont reçu une dose double (2,03 j contre 4,4 j pour ceux qui ont reçu une dose simple) ;
 - * la durée de l'hospitalisation est inférieure pour ceux ayant reçu une dose double (15,8 j contre 18 j pour ceux ayant reçu une dose simple) de façon non significative ;
 - * le pourcentage de trachéotomisés est inférieure pour ceux qui ont reçu une dose double (13,6 % contre 17,8 %) mais de façon non significative.

Cet essai thérapeutique envisagé globalement ne permet pas de conclure à l'efficacité d'une posologie double.

Par contre, une analyse des chiffres plus poussée nous permettra d'entrevoir l'intérêt d'une posologie adaptée aux critères biométriques.

b) En France, sur 49 sujets :

- . La mortalité du groupe ayant reçu 2.000 UI (22 %) est statistiquement inférieure à celle du groupe ayant reçu seulement 1.000 UI (50 %) ;
- . Si l'on envisage l'efficacité du traitement sur le tableau clinique de la maladie, on voit :
 - * que la durée moyenne de l'hospitalisation est allongée dans le groupe ayant reçu 2.000 UI chez les vivants (27,9 j contre 22,9 j). Chez les morts, la durée de l'hospitalisation est elle aussi plus longue pour le groupe ayant reçu 2.000 UI (22,2 j contre 13,6 j) ;
 - * la durée de sédatifs est raccourcie pour ceux ayant reçu 2.000 UI (8,7 j en moyenne contre 10,1 j pour ceux ayant reçu 1.000 unités) de façon non significative ;
 - * la durée de l'hyperthermie est identique dans les 2 groupes (14,1 j pour le groupe 2.000 UI et 11,3 j pour le groupe 1.000 UI).

Donc, la dose 2.000 UI abaisse de façon significative la mortalité dans les cas français.

Que l'on considère la mortalité ou l'ensemble des critères de gravité, la signification de ces essais est claire :

1) la comparaison sérothérapie intra-musculaire, sérothérapie intra-rachidienne montre :

- l'efficacité de la sérothérapie intra-rachidienne à Dakar ;
- son inefficacité en France.

2) la comparaison d'une dose simple et d'une dose double montre :

- l'inefficacité d'une dose double à Dakar,
- son efficacité en France.

B. POURQUOI CES RESULTATS ?

Ces résultats seraient d'interprétation facile si l'on pouvait les considérer isolément, mais sont d'interprétation difficile si on les considère simultanément. En effet, la sérothérapie

intra-rachidienne se révèle efficace à Dakar, inefficace en France, d'une part, une dose double se révèle inefficace à Dakar, mais efficace en France. On doit chercher des explications.

En étudiant le pourcentage de survie en fonction de la dose en unités/kg de sérothérapie intra-rachidienne, on note une courbe dont la forme générale passe par un maximum. Par exemple, une des courbes (sujets de 30 ans Dakarois) part de 30 % de survie à 11 UI/kg, atteint 97 % de survie pour 27 UI/kg et redescend à 72 % pour 48 UI/kg (cf. graphique n° 2).

Par ailleurs, la dose pour laquelle la survie est maximum varie selon l'âge des patients :

Age	Dose optimale	Poids
n-né	45 UI/kg	3 kg
2 ans	40 UI/kg	
6 ans	40 UI/kg	13 kg
15 ans	30 UI/kg	13 kg
30 ans	25 UI/kg	55 kg
50 ans	18 UI/kg	50 kg

Posologies idéales déterminées
sur les sujets Dakarois

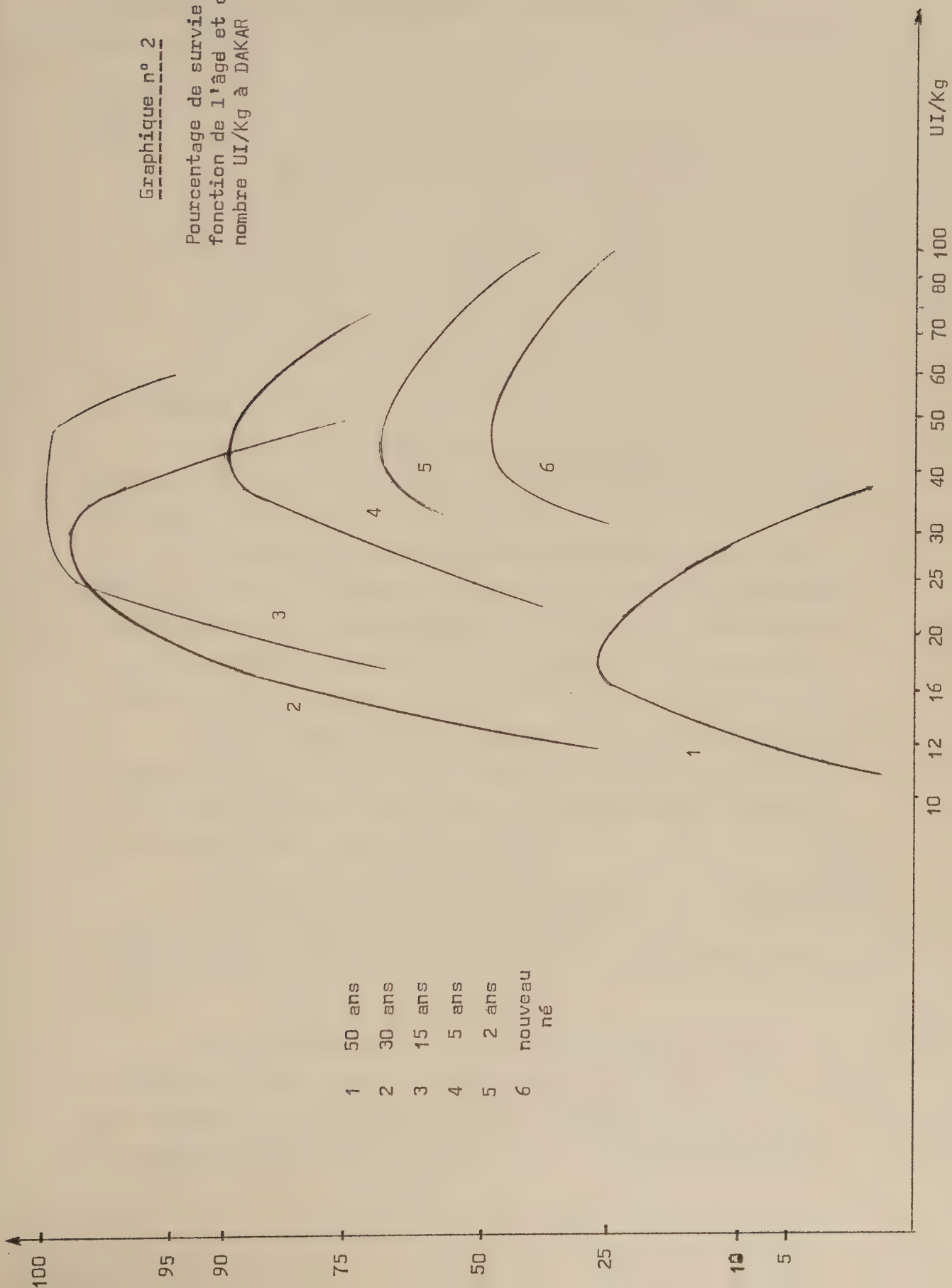
Cette forme de courbe (graphique n° 2) a été retrouvée à Dakar sur les 6 tranches d'âge étudiées et a aussi été retrouvée en France. Il s'agit donc d'un phénomène général.

A partir de ces constatations, on peut proposer une explication des résultats différents observés dans les différents essais.

En raisonnant sur les chiffres moyens, dans le 1er essai (comparaison de la sérothérapie intra-musculaire à la sérothérapie

Graphique n° 2

Pourcentage de survie en
fonction de l'âge et du
nombre UI/Kg à DAKAR



intra-rachidienne), les posologies administrées (en UI/kg) étaient les suivantes :

A. A Dakar :

Age	Dose reçue	Dose optimum
0 à 1 an	50 UI/kg	45 UI/kg
1 à 6 ans	50 UI/kg	40 UI/kg
6 à 12 ans	30 UI/kg	30 UI/kg
+ de 12 ans	20 UI/kg	22 UI/kg

B. En France :

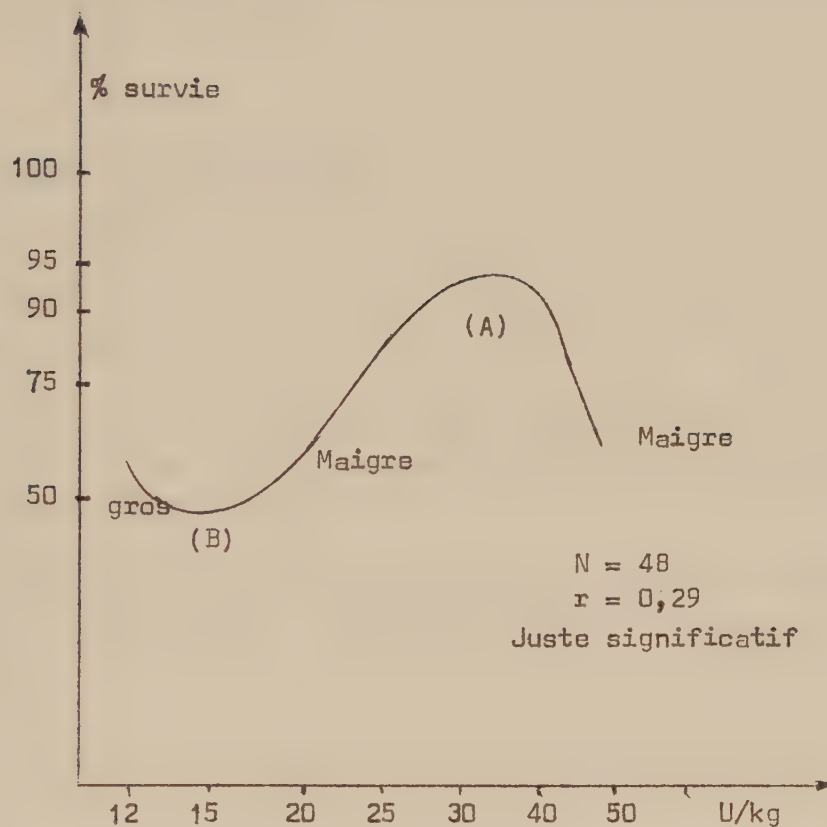
Le poids moyen est de 55 kg, ce qui représente une posologie moyenne de 18 UI/kg alors que la posologie optimale est de 34 UI/kg.

L'étude de ces posologies explique bien qu'à Dakar les résultats aient été favorables puisque les posologies reçues sont très proches des posologies idéales. En France, les posologies reçues dans le premier essai sont très inférieures aux posologies idéales, ce qui explique le résultat défavorable.

De même, dans le deuxième essai, où les posologies ont été doublées, les quantités reçues à Dakar étaient alors le double de la dose idéale, ce qui doit situer les résultats sur la partie descendante de la courbe.

En France, les posologies reçues (2.000 UI) se rapprochent, elles, des doses idéales, ce qui explique bien l'efficacité d'une posologie double observée en France et son absence d'efficacité à Dakar.

L'explication de la forme de la courbe d'efficacité est relativement facile pour sa portion ascendante, mais difficile pour sa portion descendante (l'efficacité serait maximum lorsque le couplage toxine-antitoxine est parfait, c'est-à-dire lorsqu'on



Graphique N° 3

Survie en fonction de la dose U/Kg en France

apporte la dose d'antitoxine exactement nécessaire à la neutralisation de la toxine présente ?).

L'existence de doses variables selon l'âge est un phénomène habituel en thérapeutique, avec des doses d'autant plus élevées que le sujet est jeune.

C. PROPOSITIONS THERAPEUTIQUES

Le résultat de ces essais nous conduit donc à envisager :

- d'une part, l'adaptation de la dose administrée en fonction du poids du sujet ;
- d'autre part, une analyse plus poussée de la durée d'hospitalisation et de la mortalité nous montre que la mortalité est bi-phasique dans chaque groupe :

13 % des sujets ont une mortalité précoce en moins de 2 jours ;

Le maximum de mortalité se trouve entre 2 et 5 jours avec la dose simple.

Le maximum de mortalité se trouve entre 5 et 15 jours avec la dose double.

La mortalité est donc retardée par l'injection d'une dose double ; ce qui conduit à penser qu'il serait peut-être intéressant d'injecter la tétaglobuline en deux fois :

- à l'entrée ;
- puis en une nouvelle injection vers le 3e jour.

CONCLUSIONS

Dans ce travail, nous avons rapporté les résultats d'essais thérapeutiques randomisés, en double aveugle, cherchant à apprécier l'efficacité de la sérothérapie spécifique homologue, administrée par voie intra-rachidienne, dans le traitement curatif du tétanos. Un premier essai thérapeutique a comparé la sérothérapie administrée par voie intra-musculaire à celle administrée par voie intra-rachidienne. Cet essai s'est déroulé simultanément à BORDEAUX, CLERMONT FERRAND, DAKAR, LYON, NANCY,. L'analyse des résultats a été conduite d'une part, pour le groupe de DAKAR, d'autre part pour le groupe français. Pour ces deux groupes, la randomisation a été vérifiée pour l'ensemble des critères retenus.

Les résultats ont montré pour le groupe de DAKAR, une diminution statistiquement significative de la mortalité en faveur du groupe traité par la sérothérapie intra-rachidienne (33% de mortalité contre 49% sur 245 sujets).

Pour le groupe français, la mortalité est inférieure pour les sujets traités par voie intra-rachidienne (33,3% de mortalité contre 40,5% sur 87 cas), mais cela n'est pas significatif. On peut trouver deux explications à cela :

1) Les effectifs sont beaucoup plus faibles qu'à DAKAR, cet essai ayant été volontairement arrêté devant les résultats favorables acquis très rapidement à DAKAR. On ne peut pas savoir ce qu'auraient été les résultats sur 250 sujets.

2) Il existe un biais dans la série française, puisque la voie d'administration a été pour 47 sujets lombaire, et pour 40 sous-occipitale, ce qui entraîne une hétérogénéité si l'on se réfère aux pourcentages de mortalité qui est de 20 % chez les sujets traités par voie sous-occipitale, et de 44% pour les sujets traités par voie lombaire.

Un second essai thérapeutique a été organisé pour comparer l'efficacité de deux posologies différentes par voie intra-rachidienne. Là aussi, l'analyse doit être faite séparément pour les sujets dakarois et ceux traités en France (LYON et NANCY). La randomisation a été vérifiée pour tous les critères retenus.

A DAKAR, les posologies ont été adaptées en fonction du poids, et il n'y a aucune différence statistiquement significative entre l'administration d'une dose simple et celle d'une dose double (étude sur 89 sujets).

En France, les résultats sont différents, puisque la série de malades traités par une posologie double a une mortalité de 22% contre 50% pour ceux qui ont reçu une dose simple (49 sujets).

La comparaison des posologies fortes et faibles n'a donc montré aucune amélioration de la survie à DAKAR, alors qu'elle est significative en France, malgré les effectifs réduits. Cette différence peut s'expliquer. En effet, en rapportant la mortalité à la dose en unités / kg injectée, il a été montré qu'il existe une dose optimum par tranche d'âge, une posologie supérieure entraînant une augmentation de la mortalité.

A DAKAR, les doses optima sont les suivantes :

- nouveau-né	:	45 U/kg
- 2 ans	:	40 U/kg
- 5 ans	:	40 U/kg
-15 ans	:	30 U/kg
-30 ans	:	25 U/kg
-50 ans	:	18 U/kg

Pour les malades français dont la moyenne d'âge est de 67 ans, la posologie idéale semble se situer à 34 U/kg. Ainsi, en reprenant les chiffres moyens des posologies par rapport au poids, il a été donné, pour les posologies fortes : 45 U/kg à DAKAR, et 31 U/kg en France.

A DAKAR, ces doses se situent au-delà des doses optimales (âge moyen 18 ans : poids moyen 34 kg) alors qu'en France, nous sommes au sommet de l'efficacité.

Par ces mêmes constatations, nous pouvons expliquer les différences d'efficacité entre DAKAR et la France, lors du premier essai, dans la mesure où les doses étaient alors optima à DAKAR et insuffisantes en France.

D'après les deux essais, la tolérance de la thérapeutique a été bonne. Par ailleurs, l'exploitation des divers chiffres recueillis permet de penser :

- que la voie sous occipitale est supérieure à la voie lombaire,
- que les modalités thérapeutiques les meilleurs semblent être :
 - . une posologie adaptée en fonction du poids (30 unités/kg. pour l'adulte, plus élevée chez l'enfant).
 - . une répétition de la dose par voie sous-occipitale au 3^e jour.

Ces modalités mériteraient d'être testées par un nouvel essai thérapeutique.

Le Directeur
de l'U.E.R. LYON-NORD
Pr. Ag. J.P. NEIDHARDT

Le Président de la Thèse
A. BERTOYE

Vu et permis d'imprimer
Lyon, le 8 juin 1977

Le Président de l'Université Claude-Bernard LYON I
Professeur D. GERMAIN

BIBLIOGRAPHIE

1. ACHARD J., ALQUIER Ph., BONHOMMER
Le. tétanos du sujet âgé.
CML., 1970, 12.
2. ATHAVALÉ V.B., PAI P.N.
Tetanus neonatorum : clinical manifestations.
First international conference on tetanus.
Bombay 1963.
3. BERTRAND J.L.
Les causes de la mort dans le tétanos.
Thèse Médecine, Lyon, 1965, 97.
4. BHATT A.N., ANWIKAR A.K.
Tetanus : a review of 888 cases.
Journal of indian medecine, 1962, 38, 719.
5. BIZZINI B., TURPIN A., CARROGER G. and RAYNAUD M.
Immunochemistry of tetanos toxin. Effects of the modifications of lysyl residus of tetanus toxin on its toxic and immunological activites.
Proceedings of the fourth international conference on tetanus. Dakar 1975.
6. BLAKE P.A., FELDMAN R.A., BUCHANAN T.H., BROOKS G.F., BENETT J.V.
Serologic therapy of tetanus in the united states
1965 - 1971.
Proceedings of the fourth international conference on tetanus. Dakar 1975.
7. BOLOT F., BOLOT J.F.
Traitement du tétanos au temps du barron Larrey.
Nouvelle Presse médicale, 1972, n° 46, p. 3153-3155.
8. BOLOT J.F.
Rapport sur le 3e. Congrès international sur le tétanos.
Sao Paulo 1970
Lyon médical, 1971, 341-346.

9. BOLOT J.F., REY M., STELMANN C.

Les facteurs de gravité du tétanos.
Proceedings of the fourth international conférence on
tetanus. Dakar 1975.

10. BOURZAI M.

L'immunothérapie antitétanique d'origine humaine par
voie sous-arachnoïdienne.
Thèse médecine Bordeaux, 1972, n° 174.

11. BRASH A.N.

Criteria for prognosis of tetanus.
Proceedings of the first international conférence on
tetanus. Bombay 1963.

12. BROWN A., MOHAMED S.D.

Value of a large dose of antitoxin in clinical tetanus.
Lancet, 1960, p. 227-230.

13. CALVIN J., GOLDBERG A.H.

The prognosis of tetanus.
Jama, 1930, 94, p. 1977-1981.

14. CARDINAUD J.P., BERTOYE A., BOLOT J.F., CASTAING R., BERNARD Ch.,
ROBERT D., GARCIN J.M.

Tétanos : résurgence de la sérothérapie curative.
Lyon médical, 1973, 229, 791-795.

15. CHARMEAU A.

Contribution à l'étude de la sérothérapie in trathécale
dans le tétanos.
Etude du métabolisme des immunoglobulines spécifiques
hyperimmunes d'origine humaine, marquées à l'iode 125 et
à l'iode 131.
Thèse médecine, Lyon 1973.

16. CHATELAIN P., BENOIT J.P., GAULIARD M., SOICHOT R.

Le tétanos. A propos de 50 observations.
Revue de médecine de Dijon, 1969, 4, 17-25.

17. COLE L.

The prognosis of tetanus.
Lancet 1940, 164-168.

18. COLE L.

The treatment and prognosis of tetanus.
Proceedings of the royal society of medecine.
1938, 31, 1205-1207.

19. COLE L., YOUNGMANN H.

Treatment of tetanus.
Lancet, 1969, 1, 1017-1019.

20. DATSUR F.O., BHAT G.J., KASHYAP G.H. and NAIR K.G.

Autonomic dysfunction as a problem in the
treatment of tetanus.
Proceedings of the fourth international conférence
of tetanus. Dakar 1975.

21. DEVENS K., SCHOSTOK P.

Zur neuzeitlichen therapie des tetanus.
Der chirurgie; 1957, 28, 253-257.

22. DIAZ-RIVERA R.S., DELIZ L.R., BERIO-SUAREZ J.

Penicillin in tetanus. A clinical study of 59 cases.
J.A.M.A. 1948, 138, 191-194.

23. DIETRICH H.F.

Tetanus in childhood with special reference to treatment.
American journal of disease of children 1940, 59, 693-710.

24. DIEULAFOY G.

Le tétanos.
Manuel de Pathologie interne, 1897, 4, 268-275.

25. EBISAWA I.

Mortality of tetanus in Japan. An unintentional control
observation.
Principles on tetanus. Proceedings of the international
conférence on tetanus. Berne 1966.

26. ERIKSSON E., ULLBERG-OLSSON K.

Therapeutic value of human immune globuline in the
treatment of tetanus.
Principles on tetanus. Proceedings of the international
conference on tetanus. Berne 1966.

27. ERIKSSON E., RONNEVI L.O.

Studies of the distribution of tetanus toxin in the guinea pig.
Proceedings of the fourth international conference in tetanus. Dakar 1975.

28. FEDINEC A.A.

Absorption and distribution of tetanus toxin in experimental animals.
Principles on tetanus. Proceedings of the international conference on tetanus. Berne 1966.

29. FEDINEC A.A.

Tetanospasmin spreading, metabolism and possibilities of neutralisation.
Proceedings of the fourth international conference on tetanus. Dakar 1975.

30. FEMI-PEARSE N.B.

Management in tetanus.
West african medical journal; 1967, 16, 155-161.

31. GARDNER D.P., FEDINEC A.A.

Localisation of tetanus toxin in the rat sciatic nerve.
Proceedings of the fourth international conference on tetanus. Dakar 1975.

32. GAUTHIER J., LAMISSE F., BAGROS Ph., GINIES G., MESNY J.

Le tétanos. A propos de 254 observations.
Semaine des Hôpitaux de Paris, 1971, 47, 2421-2432.

33. GOLLA M.B.

An analysis of recent tetanus statistic.
Lancet, 1917, 2, 966-969.

34. GREENFIELD

Tetanus. Etiology, pathogenesis and clinical symptomatology. Review of 36 cases.
Proceedings of the first international conference on tetanus. Bombay 1963.

35. HUMBERT G., ROBERT M., LEROY J., DELAUNAY P.

100 cas de tétanos.
Entretiens de Bichat, 1972.

36. HUTINGTON R.W., TOMPSON W.R., GORDON H.H.
The treatment of tetanus with antitoxin.
Ann. Surgery, 1937, 105, 93.
37. ILDIRIM I.
Intrathecal treatment of tetanus with anti tetanus
serum and Prednisolone mixture.
Third international conference on tetanus. Sao Paulo 1970.
38. ILDIRIM I.
General and intrathecal serotherapy.
Proceedings of the fourth international conference on
tetanus. Dakar 1975.
39. JEUNE M.M., VINCENT P., HUMBERT
L'étiologie et la prophylaxie du tétanos à propos d'une
statistique hospitalière.
Revue Lyonnaise de médecine, 1962, 1331-1338.
40. JOHNSTONE D.D.
Tetanus in Nigeria. Review of 100 cases treated in Ibadan.
British medical journal, 1958, 4, 12-16.
41. JORNS G.
Bericht über 50 wundstarrkrampf Erkrankugen.
ZBL chirurgie, 1969, 94, 1571-1574.
42. KHOSLA H.L., BHATT A.H.
A study of tetanus in medical college hospital Nagpur.
JIMA, 1953, 22, 52-53.
43. KIRILENKO D.A., MINERVIN S.M., ROSANOV A.
Fate of labeled tetanus toxin in animal body.
Zhurnal Mikrobiologii immunologii, 1964, n° 7, 47, 123.
44. KOCHHAR K.S.
Chlorpromazine in tetanus.
British medical journal, 1961, 23, 789-790.
45. KRYZHANOVSKY G.N.
Open questions in the pathogenesis of tetanus.
Principles on tetanus. Proceedings of the international
conference on tetanus, Berne 1966.

46. KRYZHANOVSKY G.N.

The neural pathway of toxin.
Principles on tetanus. Proceedings of the international
conference on tetanus, Berne 1966.

47. KRYZHANOVSKY on and al

Intracisternal administration of tetanus antitoxin
in experimental tetanus intoxication.
Biull. Eksp. Biol. Med., 1971, 71, 38.

48. KRYZHANOVSKY G.N.

Tetanus : a polysystemic disease.
Proceedings of the fourth international conference on
tetanus. Dakar 1975.

49. LEBEDEL A.

Les gamma-globulines humaines spécifiques par voie
intrarachidienne dans le traitement curatif du tétanos.
Thèse médecine, Nancy, 1974.

50. LABEGORRE J., PELLOUX H., PIACENTINI M., GRIMALDI A.

Réflexions sur le tétanos de l'adulte à Cotonou.
Médecine tropicale, 1969, vol. 29, n° 6.

51. LEROY J., DORDAIN M., HUMBERT G., ROBERT M., DELAUNAY P.,
BILLIARD L.

Le tétanos en haute-Normandie. A propos d'une statisti-
que hospitalière de 100 cas.
Revue d'épidémiologie, de médecine sociale et santé
publique 1972, 20, n° 1, 41 à 59.

52. LISSAC J., RAPIN M., AUGUSTIN P.

Le tétanos après 70 ans. Etude de 74 cas personnels.
Presse médicale 1964, n° 14, 817-819.

53. MANZ R., DROST R.

Hentigen stand von verhütung und behandlung der
wundstarrkrämpfer.
Anaesthesist., 1969, 18, 101-108.

54. MATHUR H.N., SINGH R.N.

Tetanus : a clinical study.
Proceedings of the first international conference on
tetanus. Bombay 1963.

55. MELLANBY J., PUFFE D.

Factors which affect the binding of tetanus and botulenum toxins to synaptic membranes and to gangliosides complexes. Proceedings of the fourth international conference on tetanus. Dakar 1975.

56. MODI N.J.

Some observation on 554 cases of tetanus. Proceedings of the first international conference on tetanus. Bombay 1963.

57. MOLLARET P., VIC-DUPONT

Le traitement du tétanos au Centre de réanimation de l'Hôpital Claude Bernard.
Presse Médicale, 1965, 73, 2247-2250.

58. MOORE M.M. and SINGLETON A.O.

Tetanus at the John sealy hospital.
Surgery gynecol. Obst., 1939, 69, 146-154.

59. MORIN M.

Les tétanos aigus généralisés.
Revue du praticien, 1960, 477-486.

60. NORMAN A., CHRISTENSEN M.D.

Current treatment of clinical tetanus.
Mod. treatment, 1968, 5, 729-757.

61. OTTENI J.C., HERAN J.

Physiopathologie du tétanos.
Journal de médecine de Strasbourg, 1970, 2, 157-166.

62. PATEL J.C., JOAG G.G.

Grading of tetanus to evaluate prognosis.
Indian journal of medicine, 1959, 13, 834-840.

63. PATEL J.C., SARDESAI H.V., BHATIA K.C.

The prognosis value of fever in tetanus.
Indian journal of medicine, 1959, 13, 831-838.

64. PATEL J.C., DHIRWANI M.K., MEHTA B.C.

Post operative tetanus.
Indian journal Surgery, 1960, 22, 580-583.

65. PATEL J.C., MEHTA B.C., GOODLUCK P.L.
Tetanus. Experience with 4.178 cases.
Proceedings of the first international conference
on tetanus. Bombay 1963.
66. PATEL J.C., MEHTA B.C.
Serum requirement in tetanus.
Principles on tetanus. Proceedings of the international
conference on tetanus. Berne 1966.
67. PATEL J.C., MEHTA B.C.
Tetanus : a study of 8.697 cases.
Proceedings of the fourth international conférence
on tetanus. Dakar 1975.
68. PERLSTEIN M.A.
Control of tetanus spasme with meprobamate.
JAMA 1959, 170, 1902-1908.
69. POCIDALO J.J., VIC-DUPONT V.
The treatment of tetanus at the hospital Claude Bernard
and the role of prolonged curarisation.
Principles on tetanus. Proceedings of the international
conference on tetanus. Berne 1966.
70. POIRIER Annie
Problèmes posés par la sérothérapie intrarachidienne
dans le traitement du tétanos.
Thèse médecine Lyon, 1973, n° 150.
71. PRATT E.L.
Clinical tetanus. A study of fifty cases with special
reference to methods of prevention and a plan for
evaluating treatment.
JAMA 1945, 29, 1243-1247.
72. RAMOND L.
Conférences de clinique médicale pratique.
Vigot frères ed. Paris, 1931, 9, 326-359.
73. RAPIN M., NOUAILHAT F.
Aspects actuels du tétanos en France.
Presse médicale, 1967, 75, n° 52, 2675-2678.
74. REDCLIFFE N., SALAMAN M.A.
Notes on ten cases of tetanus.
Lancet, 1917.

75. REY, ARMENGAUDH, DIOPMAR I.
Tetanus in Dakar. Epidemiological considerations.
Principles on tetanus. Proceedings of the international
conference on tetanus. Berne 1966.
76. SAHIAR N.R.
Some observations on tetanus.
Indian physician, 1944, 3, 120-128.
77. SHERRINGTON B.C., CAMB M.D.
Observations with antitetanus serum on the monkey.
Lancet, 1929, 964-965.
78. SMITH JWG.
A comparison of the therapeutic effect of the
homologues and heterologues tetanus antitoxins.
Principles on tetanus. Proceedings of the international
conference on tetanus. Berne 1966.
79. SPAETH R.
A clinical study of tetanus.
American journal of disease of children, 1940, 60, 130.
80. SPAETH R.
Tetanus.
Current pediatric therapy, St Gellis and
BM Kagan editors, 1970, vol. 4, 820-828.
81. STIRNEMANN M.D.
Treatment of tetanus.
Minnesota medicine, 1969, 53, 15-22.
82. SRIVASTAVA S.P., CHATTERJI G.G.
Tetanus.
Journal of indian medicine ass., 1961, 36, 289-295.
83. SURI J.C.
The probleme of tetanus in India.
Principles on tetanus. Proceedings of the international
conference on tetanus. Berne 1966.
84. TABLE RONDE
Place du tétanos dans la santé publique.
Proceedings of the fourth international conference
on tetanus. Dakar 1975.

85. TORRES-GOST J., FIGUEROA-EGEA
Mortality in tetanus.
Proceedings of the first international conference
on tetanus. Bombay 1963.
86. VAISHNAVA H., PASSEY M.N., NEOGY C.N., GUPIA S.C.
Clinical study of tetanus in Dehli for a period of
52 month.
Proceedings of the first international conference
on tetanus. Bombay 1963.
87. VAISHNAVA H., GOYAL R.K., NEOGY C.N.
A controlled trial of antiserum in the treatment
of tetanus.
Lancet, 1966, I, 1371-1374.
88. VAN HEYNINGEN W.E.
The present situation with regard to the reaction
of gangliocides with toxins.
Proceedings of the fourth international conference
on tetanus. Dakar 1975.
89. VAKIL J., AIYER S.N., TULPULE A.I., MEHTA
A study of 2.130 cases of tetanus with special reference
to incidence clinical types and prognosis.
Proceedings of the first international conference on
tetanus. Bombay 1963.
90. VENER H.L., BOWER A.G.
Clinical tetanus.
JAMA, 1941, 116, 1627-1631.
91. VIC-DUPONT
Considérations épidémiologiques, cliniques et théra-
peutiques sur le traitement du tétanos en fonction de
l'expérience de la Clinique de réanimation médicale de
l'Hôpital Claude Bernard.
Revue médicale de Liège, 1970, 25, n° 29, 721-726.
92. VINNARD R.I.
Three hundred and fifty two cases of tetanus.
Surgery, 1945, 18, 482-492.

93. VIC-DUPONT V., VACHON F., GAUDEBOUT C., MANUEL C., TREMOLIERES F.,
CIBERT C.

Essai en double aveugle de gammaglobulines humaines anti-tétaniques hyperimmunes par voie I.V. dans le traitement du tétanos généralisé.

Proceedings of the fourth international conference on tetanus. Dakar 1975.

94. WEIS K.H., REITBROCK, KOCH K.H.

Erfahrungen ans der therapie von 163 tétanus krauken der chirurgischen universität-Sklinick. Würzberg in der zeit von 1946-1969.

Anaesthesist, 1970, 19, 112-116.

95. WEINSTEIN B.B., BEACHAM W.D.

Post abortal tetanus.

American journal gynecology 1941, 42, 1031-1040.

96. WELL HÖNER H., ERDMANN G., WIEGAND H.

Intra axonal and extra axonal of tetanus toxin.

Proceedings of the fourth international conference on tetanus. Dakar 1975.

97. YODH B.B.

Further observations on treatment of tetanus.

BMJ, 1937, 1, 855.

98. YODH B.B., SHAH S.N.

Stydy of mortalite in tetanus with reference to age, incubation period and period of onset.

J. Ass. Phy. India, 1956, 4, 337-341.

ABREVIATIONS

C.G. : crises généralisées
C.V. : cardio-vasculaire
D.S. : différence significative
I.M. : intra-musculaire
D.D.L.: degré de liberté
I.R. : intra-rachidien
N.S. : non significatif
TETA : tetaglobulines
V.I. : unités internationales
XGIE : chirurgicale

